

Année 1970

N

30

T H È S E
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)
par

Hélène L E C U Y E R

née le 7 Octobre 1941 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 1970

**L'EXPLORATION BIOLOGIQUE DES ADÉNOMES TOXIQUES :
ETUDE COMPAREE DU TEST RESINE DANS
L'ADENOME TOXIQUE ET LA MALADIE DE BASEDOW**

Président du Jury : M. MEYNIEL, Professeur.

Membres du Jury : M. MERCIER, Professeur.

Mme. GAILLARD, Professeur.

M. PLAGNE, Maître de Conférences Agrégé

CLERMONT · REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 · AUBIERE (1970)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE CLERMONT

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970

N

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Hélène LECUYER

née le 7 Octobre 1941 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 1970

L'EXPLORATION BIOLOGIQUE DES ADÉNOMES TOXIQUES :

ETUDE COMPAREE DU TEST RESINE DANS

L'ADENOME TOXIQUE ET LA MALADIE DE BASEDOW

Président du Jury : M. MEYNIEL, Professeur.

Membres du Jury : M. MERCIER, Professeur.

Mme. GAILLARD, Professeur.

M. PLAGNE, Maître de Conférences Agrégé

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1970)



UNIVERSITE
DE
CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE et de PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL
Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET - MM. BUREAU,
M. POMMÉ - M. WILLEMIN-CLOG

I - Professeurs Titulaires.

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	Chimie Biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGER	Chimie Analytique
BERGERON	Pathologie Médicale
COULET	Botanique et Microbiologie
CUVELIER	Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DAUPHIN	Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	Anatomie Pathologique
DUCHENE-MARULLAZ	Pharmacologie
FEBVRE	Pharmacie Galénique
Mme GAILLARD	Physique Pharmaceutique
MM. GERMAIN	Clinique Chirurgicale B
GRAS	Clinique Médicale A
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
JALLUT	Sémiologie Médicale
LATAIX	Pathologie Chirurgicale
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PETIT	Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique
POURKAT	Matière Médicale
Melle RAMPON	Thérapeutique
MM. ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLOT	Physiologie
THOMAS	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	Pharmacie Chimique
TURCHINI	Histologie et Embryologie
VAURS	Bactériologie et Hygiène

II - Professeurs titulaires à titre personnel

MM. ALFIERI	Biophysique Médicale
CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine du Travail
VIALLET	Electro-Radiologie

III - Professeurs sans Chaire

Melle CHATONIER	Chimie Minérale et Minéralogie
MM. CLUZEL	Bactériologie
MENUT	Pédiatrie et Puériculture
PIGNIDE	Médecine Générale
Mme POURRAT	Matière Médicale

IV - Maitres de Conférences Agrégés

MM. ANDRAUD	Toxicologie
COUQUELET	Pharmacie Chimique
Mme MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique
Mme PETIT	Chimie Analytique
MM. RAYNAUD	Pédiatrie
VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

V - Agrégés.

MM. FOURRIER	Orthopédie
HOUDARD	Chirurgie Générale
JANNY	Neuro-Chirurgie
RENARD	Pneumo-Phtisiologie
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégué dans les Fonctions de Maitres de Conférences

MM. BOUCHER	Physiologie
GENTOU	Biochimie Médicale
MALET	Histologie et Embryologie
MARCHEIX	Médecine Générale et Thérapeutique
PLAGNE	Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON

Conservateur de la bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération en date du 6 juin 1956)

A MES PARENTS.

*Leur dévouement et leur amour m'ont permis
d'effectuer ce travail.*

*Qu'ils soient remerciés de l'aide bienveillante
qu'ils m'ont accordée pendant toutes mes an-
nées d'étude et, veuillent trouver ici le témoi-
gnage de ma profonde reconnaissance .*

A MON FIANCÉ.

A MON FRERE YVES.

A MA SOEUR. A MON BEAU - FRERE.

A MES NEVEUX, VERONIQUE ET FREDERIC.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE.

Monsieur le Professeur MEYNIEL

Doyen de la Faculté

Professeur de Biophysique

Docteur és Sciences

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre T . O . E .

Officier des Palmes Académiques

Officier de l'Ordre National du Mérite.

*Il nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette Thèse.*

*Nous le remercions vivement pour la bien -
veillante sollicitude avec laquelle il a accueilli
ce travail.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre respectueuse reconnaissance .*

A NOTRE JURY DE THESE.

*Monsieur le Professeur MERCIER
Professeur d' Anatomie.*

*Il nous a réservé le meilleur accueil lorsque
nous lui avons demandé de bien vouloir ju-
ger ce travail.*

*Qu'il soit assuré de notre respectueuse re -
connaissance.*

*Madame le Professeur GAILLARD
Professeur de Physique Pharmaceutique
Chargée du Service de la Chaire de Phy-
que Pharmaceutique.*

*Elle nous a toujours accueilli avec la plus
grande bienveillance.*

*Nous la remercions de la sympathie qu'elle
nous a manifestée.*

*Qu'elle veuille trouver ici l'expression de
notre profonde gratitude.*

*Monsieur le Professeur Agrégé PLAGNE
Maître de Conférence Agrégé
(Cancérologie option clinique)*

*Il nous a fait l'honneur d'accepter de juger
cette thèse.*

*Nous lui en exprimons notre respectueuse
gratitude.*

A Monsieur le Docteur MARCHEIX

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et du respect que nous lui portons.

A Madame le Docteur JOURDE

*Ce travail est le fruit d'une étroite collaboration.
Nous la prions de trouver ici l'hommage de notre
respectueuse gratitude.*

*A Messieurs les MEDECINS et les CHIRURGIENS du Centre Hospitalier
Régional de Moulins .*

P L A N

PREMIERE PARTIE : L'Adénome Toxique.

- CHAPITRE I - Historique.
- CHAPITRE II - Aspects Cliniques
- CHAPITRE III - Anatomo-Pathologie
- CHAPITRE IV - Physiopathologie - Nosologie
- CHAPITRE V - Traitement.

DEUXIEME PARTIE : Etude biologique de l'Adénome Toxique.

- CHAPITRE I - Méthodes d'étude d'une thyrotoxicose.
- CHAPITRE II - Résultats personnels du test résine dans l'adénome toxique. Etude comparative avec la maladie de Basedow.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

- INTRODUCTION -

L'utilisation des radio-isotopes en clinique humaine a définitivement assuré l'individualité de l'adénome toxique.

Nous verrons, dans la première partie de notre travail qui consiste en un rappel des données cliniques de l'adénome toxique, que les limites nosologiques ne semblent pas encore complètement définies. Nous nous refererons pour notre description, essentiellement aux travaux de JUNGERS. (21).

Par ailleurs, il semble jusqu'à présent, que très peu d'auteurs se soient intéressés à l'étude biologique de l'adénome toxique comparée à celle de la maladie de Basedow. Nous avons essayé dans la deuxième partie de notre exposé de faire une synthèse des possibilités d'investigations et nous avons entrepris une étude comparative de la sécrétion hormonale vue sous l'angle dynamique grâce au test Résine de BLANQUET et MEYNIEL.

De cette étude, nous avons essayé de dégager l'intérêt de cet examen dans le bilan biologique de l'adénome toxique.

PREMIERE PARTIE

L'ADENOME TOXIQUE

- CHAPITRE I -

- HISTORIQUE -

L'adénome toxique thyroïdien ne fait pas l'objet en pathologie thyroïdienne d'une découverte récente. Son étude et sa reconnaissance en tant que variété singulière authentique de l'hyperthyroïdie a fait l'objet de nombreuses controverses qui peuvent chronologiquement se résumer de la façon suivante.

I - DESCRIPTION D'UN SYNDROME RATTACHE A UN HYPERFONCTIONNEMENT THYROÏDIEN -

PARRY (25) en 1825 est le premier à donner une description clinique de l'hyperthyroïdie : il rapporte cinq observations de malades dont la symptomatologie est la suivante : hypertrophie du corps thyroïde, troubles nerveux, manifestations cardio-vasculaires et troubles menstruels. De plus dans l'un des cas, il constate une saillie particulière des globes oculaires.

Dix ans plus tard GRAVES (17) - complète la description en y ajoutant l'amaigrissement. En 1840, VON BASEDOW, (9) fixe les traits essentiels caractéristiques de cette maladie, à laquelle il donne son nom. La description est alors complète mais le rôle de la thyroïde dans la genèse de ces troubles ne sera reconnu que plus tard : la responsabilité de la thyroïde dans le goitre exophtalmique sera suggérée en 1866 par GAUTHIER de CHAROLLES qui assimile la maladie de Graves-Basedow à un "vice de production de la glande".

Enfin en 1893, GREENFIELD (18) émet l'hypothèse d'une altération spécifique de la glande dans la maladie de Basedow, altération qui serait responsable de l'apparition du goître. (ceci à propos de six observations). Il décrit un "accroissement du parenchyme thyroïdien avec une augmentation simultanée de la hauteur des cellules thyroïdiennes une diminution de la taille des acini et une réduction du contenu colloïde".

II-DECOUVERTE D'UNE VARIETE PARTICULIERE

D'HYPERTHYROIDIE -

C'est à WILSON 1908 (45-46) que revient le mérite d'avoir le premier souligné l'hétérogénéité histologique des hyperthyroïdies. A partir de l'observation de 294 goîtres exophtalmiques opérés à la Mayo-Clinic, il constate que 20% de ces glandes ne sont pas hypertrophiées de façon diffuse et qu'elles présentent un aspect histologique différent qu'il range sous le nom :

" d'Adénome, adénomatosose et goître colloïde ". (46).

PLUMMER (29 - 30) dès 1912 reprend ces travaux et superpose à l'hétérogénéité histologique, l'hétérogénéité clinique ce qui permet la découverte d'une nouvelle variété d'hyperthyroïdie, et sa description clinique. C'est à partir de constatations anatomo-cliniques tirées de l'étude de 2.917 goîtres opérés qu'il affirme "qu'il existe au moins 2 types distincts quoique similaire de thyrotoxicose".

Cette conception fera l'objet de nombreuses publications de la part de PLUMMER dans la période de 1911 à 1928 (28-29-30-31-32-33-34). Il distingue l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow où il existe une hyperplasie diffuse et homogène de la glande, de l'hyperthyroïdie ayant pour substrat un goître adénomateux dans lequel on ne trouvera jamais d'exophtalmie (29-30-34) et qu'il appelle : goître hyperplasique non toxique. Il tire de ces études, les conclusions suivantes :

- " 1 - L'hyperthyroïdie diffuse et l'hypertrophie localisée de la glande thyroïde ne constituent pas en général la même maladie.
- 2 - Le goître exophtalmique et le goître adénomateux avec hyperthyroïdie sont deux maladies distinctes.

3 - L'hyperthyroïdie du goître exophtalmique est due à l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde dans son entier.

5 - L'hyperthyroïdie du goître adénomateux est vraisemblablement produite par une réaction localisée de la glande thyroïde."

En résumé PLUMMER distingue deux types d'hyperthyroïdie l'une avec exophtalmie et hypertrophie de la glande réalisant la maladie de Basedow, l'autre provenant d'un goître adénomateux.

Enfin, il souligne les signes cliniques différentiels de ces deux maladies :

- Le goître adénomateux apparaît plus tardivement que dans la maladie de Basedow (29) - (dix ans plus tard).
- Il existe un espace de temps beaucoup plus long entre l'apparition du goître et les signes de thyrotoxicose : dans le goître adénomateux ; 14,5 ans contre : 10 mois dans la maladie de Basedow.

Après l'isolement de la thyroxine par KENDALL (22-23) en 1914, PLUMMER confirme son idée selon laquelle le goître toxique constitue une hyperthyroïdie pure. L'expérimentation animale, va rapidement démontrer l'impossibilité de reproduire le syndrome complet de la maladie de Basedow ; en particulier les injections de thyroxine ne peuvent entraîner d'exophtalmie. Ceci confirme PLUMMER dans l'idée que le goître adénomateux toxique représente une hyperthyroïdie pure, tandis que le goître exophtalmique serait une hyperthyroïdie avec dysthyroïdie, mettant en jeu une hormone anormale.

En 1921, BOOTHY (4) reprend et développe les travaux de PLUMMER sur le goître nodulaire thyrotoxique et propose le nom d'"Adénome toxique", qui sera définitivement retenu. A la suite de l'étude de 281 cas d'adénomes toxiques opérés à la Mayo-Clinic, il dresse un tableau de la maladie et confirme les conclusions émises par PLUMMER.

- Age d'apparition plus tardif que dans la maladie de Basedow.
- Exophtalmie non retrouvée
- Hypertension et défaillance cardiaque fréquentes majorées par l'âge plus avancé du malade.

III - MISE EN DOUTE DE LA REALITE DE L'ADENOME TOXIQUE -

La conception de PLUMMER et BOOTHY sera mise en doute successivement par MARINE en 1924, et REINHOFF en 1925 à la suite d'études histologiques sur les goîtres par carence iodée et sur les thyroïdes basedowiennes traitées par l'iode.

MARINE (24) démontre le rôle de la carence iodée dans la genèse du goître hyperplasique simple : la glande thyroïde présente, lors d'une carence en iode, après une phase d'hypertrophie thyroïdienne diffuse, une phase d'hyperinvolution colloïde en foyers.

REINHOFF (35-36-37) décrit une involution nodulaire dans la maladie de Graves Basedow, sous l'influence du traitement par l'iode : il administre de l'iode à des sujets atteints de la maladie de Basedow, et constate des remaniements histologiques semblables aux aspects d'involution décrits par MARINE. L'involution se fait irrégulièrement et donne des "nodules d'involution" entourés d'une fine membrane conjonctive.

Ces résultats histologiques rapportés par REINHOFF sont confrontés avec les résultats de WILSON et PLUMMER dans l'hypertthyroïdie adénomateuse.

Une certaine confusion s'en suivra et la validité des conceptions de PLUMMER sera mise en doute pour plusieurs années.

IV - UTILISATION DE L'IODE RADIOACTIF ET REDECOUVERTE DE L'ADENOME TOXIQUE.

Cette conception sera de nouveau d'actualité grâce à l'utilisation à des fins diagnostiques de l'iode radioactif. (1936, HAMILTON, 19 - 20).

C'est COPE; RAWSON et MAC ARTHUR en 1947 (6) qui précisent l'aspect et la physiopathologie de l'" adénome unique hypersécrétant ".

Ils constatent au cours de l'étude d'un adénome toxique solitaire :

- 1 - que l'iode est électivement fixé sur l'adénome et que ce nodule hyperfixant et hypersécrétant met au repos anatomique et fonctionnel le tissu thyroïdien qui l'entoure.
- 2 - que ce tissu retrouve son activité après énucléation ou après stimulation par l'hormone thyroïdienne.

Dans cette même étude, ils font déjà la différence entre l'adénome toxique qui entraîne la mise au repos du parenchyme glandulaire restant, et le nodule chaud où il existe une zone d'activité péri-nodulaire. Nous reviendrons sur cet aspect au cours d'une discussion sur les limites nosologiques de l'adénome toxique.

Ces travaux seront ensuite confirmés par de nombreuses études scintigraphiques. Nous citerons en France les noms de : SAVOIE, DECOURT, JUNGERS - DEGENNES - GILBERT DREYFUS (38, 10, 21, 11, 15).

En conclusion, on peut dire que la définition actuelle de l'adénome toxique est celle de COPE (6) :

C'est un nodule hyperactif dont la production hormonale exagérée, indifférente au contrôle hypophysaire, inhibe l'activité du parenchyme sain resté soumis à sa régulation physiologique. La production supra-physiologique d'hormone thyroïdienne freine en effet la sécrétion de thyroïdostimuline endogène, et entraîne la mise au repos de la thyroïde restée saine.

La traduction scintigraphique de ce fait est l'image d'un nodule hyperfixant, concentrant exclusivement l'iode radioactif, aux dépens du parenchyme sain qui n'apparaît pas visible.

Deux épreuves dynamiques confirment la réalité du mécanisme :

- d'une part le freinage, par l'hormone thyroïdienne administrée en excès, n'influence en rien l'activité de l'adénome qui reste hyperfixant.

- d'autre part la stimulation du parenchyme sain par injection de thyroestimuline exogène, permet de le réactiver, ce dont témoigne son apparition sur la scintigraphie.

De même, après exérèse chirurgicale ou destruction par l'iode radioactif de l'adénome, la thyroestimuline endogène, à nouveau sollicitée, assure le retour fonctionnel du parenchyme sain et son apparition scintigraphique.

CHAPITRE II

ASPECTS CLINIQUES

I - ETIOLOGIE -

L'adénome toxique se caractérise par :

1 - une fréquence inférieure à la maladie de Basedow; certains auteurs l'ayant comparé à l'hyperthyroïdie basedowienne rapportent les pourcentages suivants : JUNGERS (21) l'estime à 5 % de l'ensemble des syndromes d'hyperthyroïdie DE GENNES aux environs de 15 % (11) et WEIL à 5 à 10 % (42).

2 - une prédilection évidente pour le sexe féminin : Sur 64 cas observés par JUNGERS, il y a 87,5 % de femmes contre 12,5 % d'hommes. Cette prédominance féminine n'est pas seulement retrouvée dans les adénomes toxiques mais aussi dans toute la pathologie thyroïdienne, aussi bien dans l'hyperthyroïdie commune où les chiffres atteignent 85,4%, que dans le goître simple où leur taux est de 83% (DECOURT, 1960, 7).

3 - un très net délai entre l'apparition du nodule et les signes cliniques de thyrotoxicose : PLUMMER en 1913 (29, 30) avait déjà constaté ce phénomène et dans ses études il avait rapporté un délai atteignant 14,5 ans contre 10 mois dans la maladie de Basedow.

BOOTHY en 1921 (4) donnait des délais de 18,5 ans contre 3 ans pour la maladie de Basedow.

JUNGERS donne des chiffres de 9,5 ans entre la découverte du nodule et l'apparition des troubles subjectifs, de 11,1 ans entre la découverte du nodule et la première consultation.

4 - l'apparition de la maladie à un âge beaucoup plus avancé que la maladie de Basedow, tout au moins quant à l'apparition des signes toxiques. Il se situe entre 40 et 60 ans ; parfois il peut être constaté beaucoup plus tôt : 19 ans mais ceci doit être considéré comme exceptionnel.

5 - les facteurs déclenchants dans l'apparition de l'adénome toxique jouent un rôle moins important que dans la maladie de Basedow. Nous pouvons citer :

a) l'influence des facteurs psycho-affectifs.

Le rôle de ces facteurs n'est guère comparable dans l'adénome toxique à celui qu'ils jouent dans la maladie de Basedow mais ils existent cependant.

b) L'influence de la vie génitale.

Le rôle de la grossesse n'a pas été affirmé. Certes il a été constaté quelques cas où l'apparition de l'adénome a coïncidé avec une grossesse déboutante mais il n'a pu être affirmé que c'était la grossesse qui avait joué le rôle déclenchant dans son apparition ; par contre on a rapporté nombres de cas où une ou plusieurs grossesses n'ont entraîné aucune modification de volume du nodule pré-existant, ni aucune apparition de signes fonctionnels.

Si la grossesse ne semble pas jouer un rôle déclenchant, il semble en être de même pour la ménopause.

6 - L'influence de l'hérédité thyroïdienne.

Elle semble par contre jouer une place plus importante que dans la maladie de Basedow. Elle est retrouvée dans 30 à 40 % des cas pour SPERBER en 1968 (40) ; dans 35,9 % de ses observations JUNGERS retrouve des goitres simples des goitres accompagnés d'hyperthyroïdie, des adénomes toxiques.

Par contre le rôle favorisant des régions d'endémie goitreuse ne semble pas devoir être retenu.

II - SYMPTOMATOLOGIE.

Dans la symptomatologie extrêmement riche des syndromes d'hyperfonctionnement thyroïdien, on peut distinguer schématiquement trois ordres de troubles.

- les premiers sont sous la dépendance de l'hypersecrétion hormonale et de la mise en circulation en quantité excessive de substances qui exercent un profond retentissement sur presque tous les métabolismes.
- les deuxièmes tiennent aux modifications morphologiques de la glande.
- les troisièmes concernent l'atteinte oculaire.

Ce troisième élément n'est jamais retrouvé dans l'adénome toxique et ceci permet d'affirmer que l'adénome toxique est une manifestation de thyrotoxicose pure et sa pathogénie qui demeure actuellement inconnue est très certainement différente de celle de la maladie de Basedow.

A - Le syndrome thyrotoxique.

Il se distingue de celui de la maladie de Basedow par la nette prépondérance des manifestations cardio-vasculaires.

1 - Les troubles cardio-vasculaires (1) sont constants et peuvent se traduire par :

a) une tachycardie et un éréthisme cardio-vasculaire.

L'accélération des battements du coeur est un signe capital ; son absence doit faire hésiter sur la réalité du diagnostic. C'est une tachycardie régulière, normotrope à l'électrocardiogramme, d'intensité variable d'un sujet à l'autre et chez le même sujet d'un moment à l'autre, en relation surtout avec l'état émotionnel. Parfois cette accélération peut n'être pas perçue du sujet. Souvent elle s'accompagne d'éréthisme cardiaque et donne lieu à des palpitations pénibles.

A l'auscultation les souffles sont vibrants et parfois existe un petit souffle systolique discret sus et endapexien de caractère organique, un éclat particulier du deuxième bruit du foyer pulmonaire.

A l'E. C. G. on note quelques modifications en dehors de la tachycardie normotrope sinusale déjà signalée : l'onde T est souvent ample, presque aigue et pour certains auteurs l'accentuation de T serait proportionnelle à l'augmentation du métabolisme de base.

A l'éréthisme cardiaque s'associe un éréthisme des vaisseaux périphériques surtout dans le réseau cervical. Les battements des carotides réalisent cette danse des artères qui peut ébranler la tête à chaque systole (signe de Musset).

b) La Tension Artérielle.

souvent élevée est vraisemblablement majorée du fait de l'âge des sujets présentant un adénome toxique.

En 1942 DEWEY-BRISCARD distingue deux éventualités (12).

- dans la première la coexistence de l'hyperthyroïdie et de l'hypertension est fortuite : l'hypertension est antérieure, le trouble thyroïdien peut l'aggraver et sa disparition entraîne une certaine amélioration.

- dans la deuxième, l'hyperthyroïdie crée l'hypertension ou plutôt exagère un état latent : les vaisseaux déjà moins élastiques, réagissent à l'accroissement du débit sanguin en augmentant la pression ; le test vaso-presseur au froid donne ici une réponse excessive.

En conclusion, on peut dire que l'hyperthyroïdie n'est pas un facteur d'hypertension, mais peut précipiter une hypertension potentielle.

c) Les troubles du rythme

sont très fréquents et peuvent même être précoces. Ils peuvent revêtir différents aspects.

- poussées paroxystiques de tachycardie pouvant atteindre et dépasser 200 pulsations par minutes. Elles peuvent se prolonger surtout si elles sont consécutives à des émotions intenses, à un surmenage physique et

peuvent s'accompagner de sensation douloureuse précordiale ; bien que la contraction reste normotrope, sinusale à l'E. C. G. , le pronostic en est assombri.

- l'arythmie par fibrillation auriculaire est une complication beaucoup plus fréquente en particulier chez les sujets ayant dépassé la quarantaine ou porteurs d'une cardiopathie. La fibrillation permanente peut être précédée d'extra-systoles auriculaires ou même de petits accès d'arythmie complète temporaires et régressifs spontanément. C'est une tachy-arythmie avec battements ventriculaires à 120-150/minute, en général bien tolérée, mais résistante aux traitements tant que la thyrotoxicose évolue. Elle peut par contre disparaître avec la cure de l'adénome ou si elle lui survit devenir plus facile à réduire.
- le flutter auriculaire est moins fréquent mais le pronostic en est plus sévère.

d) L'insuffisance cardiaque

succède à une période plus ou moins longue d'arythmie, ou peut être précitée par un épisode infectieux intercurrent.

Le tableau est celui de la classique insuffisance cardiaque globale avec dyspnée, cyanose, oedèmes, gros foie, oligurie, augmentation de l'ombre cardiaque à la radiographie. A l'E.C.G. il existe une fibrillation des oreillettes, un aplatissement de l'onde T, un faible voltage des ondes rapides.

2 - Les autres signes caractéristiques du syndrome thyrotoxique sont les suivants :

- l'amaigrissement en général est discret, n'altérant pas au-delà de 3 kilogs. Il est lent, progressif, variant de quelques mois à quelques années mais c'est un signe que l'on retrouvera fréquemment.

- les signes digestifs : classiquement cet amaigrissement s'accompagne d'une conservation de l'appétit avec parfois même une petite augmentation. C'est un fait observé dans 1/3 des cas par JUNGERS. De plus il existe parfois une accélération du transit et celle-ci peut constituer un des signes majeurs.

- l'exagération de la soif : se retrouve dans la moitié des cas, mais elle sera moins grande que dans la maladie de Basedow.

- les troubles du comportement et du caractère sont nettement moins modifiés que dans l'hyperthyroïdie basedowienne. Ils peuvent se traduire par une hyperémotivité, une irritabilité, ou une impatience ; parfois même une tendance à la dépression.

- le tremblement fin et rapide des extrémités est généralement peu accentué.

- une thermophobie et des troubles vasomoteurs ont été fréquemment retrouvés chez le même malade. La thermophobie se traduit par un rejet des couvertures pendant le sommeil. Quant aux troubles vasomoteurs, ils sont sensiblement identiques à ceux de la maladie de Basedow, mais leur intensité est moindre. C'est la classique main moite souvent rouge, avec accès de sudation fréquente.

- l'asthénie est en général modérée.

- des troubles des règles à type d'aménorrhée ou oligoménorrhée ont été signalés. Leur fréquence n'est guère comparable à ceux de la maladie de Basedow.

En fait, les signes fonctionnels de l'adénome toxique sont à peu près identiques aux signes de la maladie de Basedow mais leur intensité est le plus souvent moins importante, en dehors des troubles cardio-vasculaires, souvent révélateurs de l'affection.

B - Sur le plan local -

Le signe local principal est la présence d'un nodule. Ces caractéristiques sont les suivantes :

Il s'agit d'un nodule unique, de siège variable lobe droit ou gauche, ou même parfois à localisation isthmique, de volume plus ou moins important, à surface lisse au toucher, de forme régulière ronde ou ovoïde, de consistance ferme parfois renittente surtout dans le cas d'adénome volumineux, à contenu souvent kystique, ne présentant pas de signe

d'hypervascularisation : ni souffle, ni thrill n'ont été retrouvés (DECOURT, 8) à l'opposé du goître basedowien, et n'entraînant jamais de signe de compression.

Ce nodule n'est pas constant et parfois seule la scintigraphie montrera une fixation unilatérale..

III - FORMES CLINIQUES.

1 - Signes de thyrotoxicose :

Outre la symptomatologie classique décrite précédemment et dont la description est l'oeuvre de BOOTHY (4), l'adénome toxique peut revêtir d'autres aspects séméiologiques plus ou moins typiques. C'est ainsi que l'on pourra trouver des formes cardiaques, mono-symptomatiques et des formes latentes.

a) les formes cardiaques :

Assez souvent l'adénome toxique est révélé par une symptomatologie cardiaque. Ces formes sont très évocatrices. Devant toute tachy-arythmie il faudra rechercher systématiquement une hyperthyroïdie clinique et la présence d'un nodule thyroïdien.

b) les formes monosymptomatiques se retrouvent fréquemment, ce qui rend parfois le diagnostic d'adénome toxique difficile à poser. Elles peuvent prendre l'allure

- de formes cachectisantes rattachées à une affection intercurrente.

- de formes psychiques
- de formes tachycardiques pures
- de formes associées à un diabète
- de formes radiologiques à type d'ostéoporose, mais ceci est assez rare, au contraire de la maladie de Basedow où elles peuvent être rencontrées.

c) les formes latentes où les signes fonctionnels sont inexistants, le malade venant consulter pour la seule découverte locale d'un nodule thyroïdien.

2 - Signes locaux :

L'adénome toxique peut prendre sur le plan local différents aspects :

- un aspect pseudokystique : si la dégénérescence kystique centrale de l'adénome est assez fréquente, c'est seulement lorsque cette fonte kystique prend des proportions considérables, que l'adénome revêt alors tous les caractères d'un volumineux kyste thyroïdien et il ne peut être alors distingué d'un kyste ou d'un goître sans le secours de la scintigraphie (8).

- un aspect de goître multi-nodulaire : Il se rencontre dans le cas où l'adénome se développe sur un goître nodulaire préexistant, l'adénome constituant le plus gros nodule d'après SKILLERN (39).

- un aspect de goître médiastinal : il faudra y songer lorsqu'on ne trouve aucune anomalie thyroïdienne dans un syndrome thyrotoxique évident.

D'autres fois, c'est directement la découverte d'une image radiographique médiastinale antérieure qui posera le problème dont la solution sera donnée par la scintigraphie. Il s'agit d'une forme apparemment très rare d'adénome toxique (10). Sa recherche locale impose successivement la palpation systématique en arrière de la fourchette sternale à la recherche d'un nodule thyroïdien, des clichés thoraciques de face et surtout de profil, et enfin l'exploration scintigraphique.

IV - DIAGNOSTIC -

Il faut savoir à l'heure actuelle que non seulement devant tout signe manifeste évoquant une atteinte thyroïdienne (signes locaux, fonctionnels, ou généraux) mais aussi devant des manifestations batardes isolées (insomnie, amaigrissement, troubles psychiques et surtout tachycardie ou trouble du rythme inexplicable) on doit demander une exploration isotopique et une scintigraphie.

Le diagnostic de l'adénome toxique est alors un diagnostic scintigraphique, le cas échéant avant et après épreuve dynamique, c'est donc au cours de la seconde partie de notre travail que nous verrons les problèmes que pose l'interprétation de certaines images.

CHAPITRE III

ANATOMO-PATHOLOGIE

C'est PLUMMER (28) qui à l'origine décrit de façon précise l'aspect histologique de l'adénome toxique. Actuellement l'étude anatomo-pathologique peut être faite, tant du point de vue morphologique que fonctionnel, de deux manières différentes :

- d'une part : l'étude des coupes d'adénome toxique à l'aide des techniques traditionnelles : microscopie simple et microscopie électronique. Nous nous référerons pour notre description à la récente revue faite sur ce sujet par Mme CALMETTES (5).
- d'autre part : l'étude autohistoradiographique des coupes d'adénome toxique.

Cette technique isotopique consiste à apposer sur un plan radiographique spécial des coupes de tissu thyroïdien prélevé chez des sujets ayant absorbé de l'Iode 131 ou de l'Iode 125 à des temps variables avant l'intervention. Le noircissement du film localise avec certitude les zones au niveau desquelles l'Iode radioactif était situé au moment de l'intervention.

Cette technique permet l'étude de la dynamique des processus métaboliques au niveau des cellules et vésicules thyroïdiennes. Nous nous référerons aux travaux et à la bibliographie de BERGER et collaborateurs (3).

Avant d'envisager la description des modifications du tissu thyroïdien dans l'adénome toxique, nous rappellerons très succinctement l'aspect histologique du tissu thyroïdien sain.

La constitution de la thyroïde à l'état normal est la suivante:

- a) Le lobule. C'est lui qui forme l'unité structurale de la thyroïde; il est fait de vésicules juxtaposées. Son architecture est soutenue par un fin réseau reticulique intervésiculaire dans lequel se trouve le réseau capillaire sinusoïde, nourricier et fonctionnel capable d'échanges entre le milieu intérieur et l'activité d'hormono-synthèse des cellules thyroïdiennes bordant les vésicules.
- b) La vésicule est dite colloïde par sa structure qui est faite d'une cavité sphérulaire contenant une substance colloïde, bordée d'une couche de cellules épithéliales : les cellules thyroïdiennes ; celles-ci sont rangées en palissade avec un pôle cytoplasmique interne au contact de la colloïde, un pôle externe au contact du réseau sinusoïde sanguin.
- c) La cellule prend un aspect différent suivant le degré fonctionnel, normalement elle est cuboïde, avec un noyau rond central, et avec une bordure cytoplasmique nette. Cette cellule prend l'aspect de cellule aplatie à cytoplasme foncé et colloïde abondante dans le cas d'une hypoactivité et au contraire elle devient une cellule haute prismatique, avec parfois l'épithélium soulevé par de fines épines réticulo-vasculaires, et colloïde peu abondante dans le cas d'une hyperactivité.
- d) La colloïde remplit la cavité vésiculaire. Cette substance gélatineuse, histologiquement amorphe est décollée de l'épithélium par des vacuoles de résorption dont le nombre est approximativement en rapport avec le degré d'activité suggéré par la morphologie cellulaire. Acidophile lorsque la glande est inactive, elle devient basophile avec un degré variable d'une vésicule à l'autre en cas d'hyperactivité. C'est au sein de la colloïde que l'on retrouve la thyroglobuline et les différents acides aminés iodés.

Après avoir vu l'aspect de la thyroïde normale, nous allons envisager successivement l'aspect macroscopique, l'aspect microscopique et l'état du parenchyme environnant, dans l'adénome toxique.

I - ASPECT MACROSCOPIQUE DE L'ADENOME TOXIQUE.

L'adénome toxique apparaît comme un noyau unique ou multiple, toujours arrondi, limité par une capsule rendant son énucléation facile, de poids variable : Mme CALMETTES (5) constate une variation pouvant aller de 5 à 180 grammes, avec des chiffres maximaux de 375 grammes dans le cas de polyadénome toxique et de 360 grammes dans le cas de goitre multinodulaire.

A la coupe, son contenu est tantôt dense, tantôt lâche, oedémateux, remanié le plus souvent par des hémorragies, des kystes à localisation centrale fréquente. Cet aspect explique le fait, rapporté par DOBYNS et LENNON (13), BERGER et coll. (3), selon lequel la fixation sur les autoradiographies est beaucoup plus importante dans la partie périphérique de l'adénome qu'en son centre.

En général l'adénome toxique est entouré par une capsule mais celle-ci pourra faire défaut surtout lorsqu'il s'agit d'adénome toxique de petite taille.

II - ASPECT MICROSCOPIQUE DE L'ADENOME TOXIQUE.

a) aspect épithélial des adénomes toxiques.

On retrouve essentiellement des vésicules fonctionnelles mais parfois des vésicules au repos ainsi que quelques travées cellulaires. Le polymorphisme est de règle avec parfois une dominante qui varie dans un même goitre d'un noyau à l'autre.

- les vésicules fonctionnelles apparaissent généralement mêlées, de tailles différentes avec présence de quelques éléments kystiques, de hauteur variable : elles peuvent être cylindriques, cylindriques et cubiques ou à prédominance cubique. La colloïde est le plus souvent peu abondante et répartie de façon inégale.

Les cellules sont en principe très claires, mais parfois se rencontrent un aspect franchement eosinophile, ou les deux aspects mélangés. Elles peuvent prendre l'aspect de vésicules basedowiennes, mais il ne faut pas les attendre pour porter le diagnostic d'adénome toxique.

Des phénomènes de desquamation, colloidophagie, calcification colloïde, et parfois quelques hématies ont été observées.

les vésicules au repos s'opposent aux vésicules fonctionnelles, elles sont bordées de cellules aplaties, à colloïde dense, et leur nombre est variable mais ne constituent jamais la totalité de l'adénome.

Là encore l'histologie et l'étude auto-radiographique se rejoignent. Au sein de zones actives la fixation de l'iode radioactif dans les différentes vésicules est assez inégale, et ceci ne semble pas être expliqué uniquement par les différences de diamètre des vésicules. Dans tous les cas d'ailleurs on retrouve dans les zones les plus florides des vésicules non fixantes, ceci même lorsque la dose administrée a permis une forte exposition.

Ce fait (qui n'a de signification que pour les vésicules qui ont conservé leur colloïde) prouve que dans les adénomes toxiques, comme dans la thyroïde humaine normale, il existe des phases de repos vésiculaire.

le stroma est abondant . Quelquefois il pourra être grêle, mais seulement pour des lésions de petite taille. Il existe de l'oedème en quantité variable, le plus souvent modéré mais pouvant atteindre un volume important allant jusqu'à la dissociation de presque tout l'adénome; des foyers hémorragiques limités et nets ou parfois pouvant provoquer un volumineux infarctus avec fonte kystique.

Quant à l'accentuation de la trame elle est banale dans la plupart des cas mais pouvant traduire une sclérose diffuse ou nodulaire.

Tout ceci peut être accompagné de phénomènes de nécrose épithéliale, des fentes cristallines peuvent s'y adjoindre ainsi que des plages colloïdes ou fibrinoïdes.

Dans 1/3 des cas, il existe des kystes à localisation centrale, kyste le plus souvent unique mais pouvant atteindre la totalité de l'adénome.

Il faut aussi citer les modifications vasculaires dont l'importance est grande : l'aspect prédominant est la dilatation des capillaires pouvant atteindre un ou plusieurs groupes, le plus souvent au centre ou dans une zone scléreuse plus ou moins lâche.

Il a été noté au niveau des artérioles des phénomènes de hyalinisation, d'oedème pariétal, de thrombose ou d'endovascularite.

- c) Le parenchyme environnant : le tissu glandulaire entourant l'adénome toxique est constitué de vésicules de tailles petites ou moyennes. Elles sont bordées par des cellules basses sinon endothéliforme, cellules qui se trouvent au repos. Le stroma est normal.

Signalons toutefois la discordance entre les résultats rapportés par BERGER et Coll. (3) dans leur étude auto-radiographique et la conception généralement admise où le parenchyme glandulaire environnant est au repos fonctionnel. BERGER constate en effet que : " Dans tous les cas, l'auto-radiographie montre la persistance d'une certaine fixation dans le parenchyme sain, la fixation des différentes vésicules étant inégale comme dans une thyroïde normale. Dans tous les cas, même à 2 heures, l'activité était répartie de façon homogène dans la colloïde. "

En conclusion :

Il faut noter le polymorphisme histologique de l'adénome toxique mais de cette étude histologique, on peut tirer une définition : il s'agit d'une tumeur bien limitée, constituée de vésicules de toutes tailles, aux cellules claires, à colloïde inégalement répartie, comprenant quelques éléments basedowiens et remanié par un oedème central lui donnant un aspect en couronne.

CHAPITRE IV

PHYSIOPATHOLOGIE - NOSOLOGIE

A - PHYSIOPATHOLOGIE.

Nous avons vu avec COPE (6) que l'adénome toxique pouvait se définir comme une tumeur hypersécrétante, dont la production hormonale exagérée, indifférente au contrôle hypophysaire inhibait l'activité du parenchyme sain.

Il ressort de cette définition même, que l'intégrité du système de régulation hypothalamo-hypophysaire de l'homéostasie hormonale thyroïdienne subsiste puisque le tissu sain est freiné par la suite de l'hyperhormonémie et qu'il s'agit donc bien d'une maladie thyroïdienne pure. Ceci venant en corollaire de l'absence de signe oculaire.:

Quelle que soit la théorie admise relative à l'origine du principe exophtalmiant (on a invoqué la T.S.H., un facteur hypophysaire distinct ou même extra-hypophysaire : long - acting thyroid stimulator), l'absence de signes oculaires liés à un oedème inflammatoire des tissus retro-orbitaires prouve l'intégrité de l'appareil de commande supra-thyroïdien.

On peut donc résumer en trois points essentiels le mécanisme physiopathologique de l'adénome toxique :

- 1- hypersécrétion d'hormone thyroïdienne
- 2 - autonomie
- 3 - mise au repos du parenchyme environnant.

1 - Hypersécrétion hormonale.

Si l'hyperhormonémie est bien admise, un point reste actuellement tout à fait obscur. Quelle est la nature des hormones sécrétées ? Ceci n'a fait l'objet que d'un petit nombre de travaux. Néanmoins PITT-RIVERS (27) a étudié chromatographiquement les proportions de triiodothyronine (T3) et de thyroxine (T4) trouvées dans des coupes d'adénome toxique, comparées à des coupes de thyroïde normale et de thyroïde basedowienne. Entre la 6ème et la 24ème heures suivant l'administration d'une dose traceuse d'iode 131, les proportions relatives de T3 / T4 étaient sensiblement identiques dans les 3 cas : la T4 étant environ 4 fois plus abondante que la T3.

La sécrétion de l'adénome toxique semble donc représentée pour la plus grande part, par de la thyroxine.

L'étude des produits iodés circulants n'a pas encore permis d'apprécier le rapport T3/T4.

Cette proportion serait intéressante à connaître car il semble que dans certains cas, le rapport du passage de ces composés dans le sang circulant puisse s'écarter de la normale. On sait que la T3 est liée de manière beaucoup moins stable que la T4 à la protéine porteuse, et qu'elle est utilisée beaucoup plus vite par les cellules : aussi échappe-t-elle à peu près entièrement au dosage du P.B.I., l'iode protido-lié étant à peu près exclusivement représenté par la thyroxine.

Une sécrétion anormalement élevée de T3 par rapport à la T4 pourrait ainsi expliquer de manière satisfaisante certaines discordances clinico-biologiques, dans les cas où une toxicose cliniquement évidente, contraste avec un chiffre bas du P.B.I. (43). D'autre part, on sait que

des doses légèrement supra-physiologiques d'hormones thyroïdiennes (et en particulier de T3) sont remarquablement tolérées, ce qui expliquerait l'absence possible de tout signe de toxicité, alors que la fixation d'iode par le parenchyme sain est inhibée.

Enfin si le rapport de sécrétion des hormones thyroïdiennes normales peut être modifié dans l'adénome toxique, il ne semble pas qu'il donne lieu à la production d'hormones anormales, comme l'avait initialement supposé PLUMMER; encore que WERNER (44) soulève l'hypothèse de la sécrétion de l'isomère optique dextrogyre de la T3, métaboliquement inactif.

2 - Autonomie.

Le nodule reste identique à lui-même et n'est plus soumis au contrôle neuro-endocrinien. La preuve en est donnée par les épreuves dynamiques qui peuvent être pratiquées : lorsque deux scintigraphies thyroïdiennes sont pratiquées avant et après administration prolongée de T3, les résultats obtenus sont absolument superposables.

L'existence de l'autonomie a été confirmée par PAZIANOS (26) qui constate la présence d'adénome thyroïdien chez des malades ayant subi une hypophysectomie, ou une destruction de l'hypophyse au cours d'une maladie du post-partum (syndrome de Sheean).

3 - Inhibition du parenchyme sain.

Le nodule toxique sécrète une quantité supra-physiologique d'hormone qui bloque la production de T.S.H. et a pour conséquence la mise au repos du parenchyme environnant. Après administration de T.S.H., on obtient une réimprégnation iodée du parenchyme sain ; enfin l'augmentation de la fixation est identique à celle de la thyroïde normale après stimulation, donc le potentiel sécrétoire du parenchyme est conservé.

En conclusion si le mécanisme physiopathologique de l'adénome toxique paraît clair, la pathogénie de cette affection reste à l'heure actuelle totalement inconnue. Nous ignorons toujours les processus qui provoquent une prolifération



FIGURE 1 a : Adénome toxique freinant totalement le parenchyme environnant.

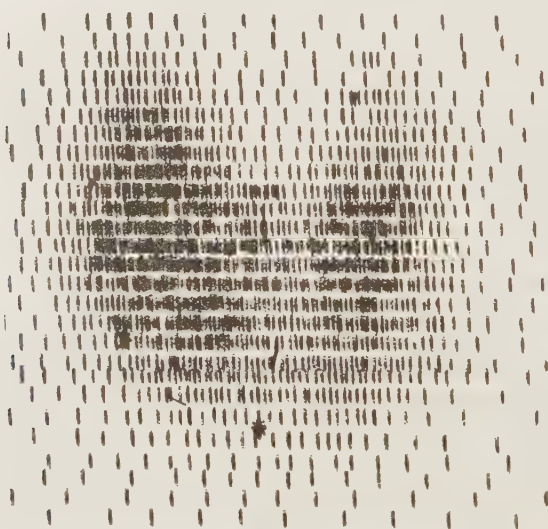


FIGURE 1 b : Le même après réactivation par injection de TSH : réapparition du parenchyme sain

Tous les documents scintigraphiques de notre travail proviennent du service des radio-isotopes du Professeur MEYNIEL, C.H.U CLERMONT-FERRAND.

localisée et bénigne du parenchyme sécrétant ; non moins obscures sont les causes pour lesquelles cet adénome devient toxique.

B - NOSOLOGIE.

C'est à l'étude scintigraphique du corps thyroïde que nous devons une classification nosologique précise.

La scintigraphie montre essentiellement deux types d'images :

- d'une part une image isolée de nodule hyperfixant entouré d'un parenchyme thyroïdien au repos total mais réactivable par administration de T.S.H. (figures 1a, et 1b).
- d'autre part une image de nodule hyperfixant n'ayant inhibé que partiellement la sécrétion de T.S.H. et accompagné d'une ombre contro-latérale. Ce nodule est dénommé " Nodule Chaud ".

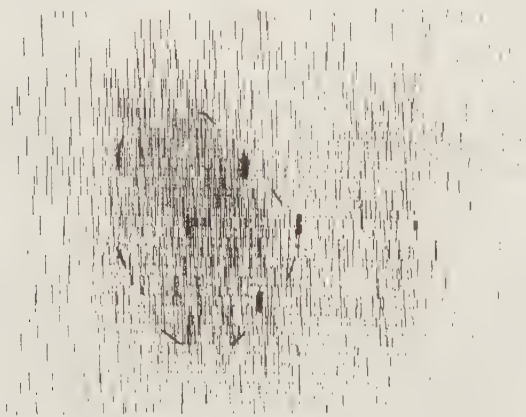


FIGURE 2 - nodule chaud avec
ombre controlatérale.

Une question se pose alors : le nodule chaud peut-il être considéré comme faisant partie intégrante de l'adénome toxique. En 1963 WEIL (42) publie un article concernant l'adénome toxique et émet la classification suivante avec trois possibilités :

- 1 - Le nodule chaud, tumeur déjà autonome qui ne sécrète pas autant de thyroxine que le corps thyroïde normal, et laisse persister une légère sécrétion de T.S.H. qui entretient la trophicité et la sécrétion du reste du corps thyroïde.
- 2 - Le nodule chaud dont la sécrétion est suffisante pour bloquer totalement la T.S.H. et mettre au repos le reste de la glande, mais insuffisante pour provoquer un état thyrotoxique. Il y a " thyrotoxicose latente ".
- 3 - Le véritable adénome toxique dont la production tumorale dépasse largement la sécrétion normale du corps thyroïde et entraîne un état " thyrotoxique patent ".

Les deux premières formes répondent à un adénome toxique " compensé " et la dernière à un adénome toxique " décompensé ".

Quant à Gilbert DREYFUS (14 , 15), il admet seulement les deux dernières classifications : nodule chaud à thyrotoxicose latente et adénome à thyrotoxicose patente sont seuls susceptibles de faire partie des adénomes toxiques.

Certains auteurs vont beaucoup plus loin, en effet pour GOROWSKI et CHOMOCKI (16), il existe un stade encore plus précoce ; c'est le stade caractérisé par l'absence d'hyperthyroïdie clinique, le caractère isofixant du nodule (nodule tiède) qui fixe autant l'isotope que le parenchyme thyroïdien restant, mais où un freinage prolongé par extrait thyroïdien, thyroxine ou triiodothyronine, amène la disparition de la fixation du parenchyme thyroïdien environnant : le nodule reste isolé ce qui démontre son caractère autonome et son indépendance vis-à-vis de la T.S.H. (Figure 3 a, et 3 b).

FIGURE 3 a : nodule isofixant au pôle inférieur du
lobe gauche.

FIGURE 3 b : le même après freination par la triiodo-
thyronine.

Actuellement nous nous referons aux données récentes émises par J. VAGUE et ses collaborateurs en 1967 (41), qui considèrent que l'adénome toxique de PLUMMER serait le stade ultime de l'évolution de certaines tumeurs du corps thyroïde, sécrétant des hormones thyroïdiennes et mettant peu à peu au repos le parenchyme thyroïdien non tumoral.

L'évolution de ces nodules est un fait bien connu et ils les caractérisent de la façon suivante :

- 1 - L'adénome isofixant non freinateur, perceptible cliniquement, freinable par les hormones thyroïdiennes, par conséquent non autonome, n'est pas rare. Son évolution vers le nodule autonome est probable mais non encore démontrée.
 - 2 - L'adénome isofixant, non freinateur, mais non freinable par les hormones thyroïdiennes est le premier stade du nodule autonome (nodule tiède).
 - 3 - Les autres stades : nodule partiellement freinateur avec ombre contro-latérale qui disparaît après administration de T3, nodule autonome, entièrement freinateur du reste du corps thyroïde dont l'ombre réapparaît après administration de T.S.H. (nodule chaud) avec leurs degrés plus ou moins importants de toxicité, viennent d'être décrit et nous n'y reviendrons pas.
-

- CHAPITRE V

- THERAPEUTIQUE -

Nous allons envisager succinctement les traitements possibles de l'adénome toxique.

Les deux seuls traitements radicaux sont : la chirurgie et l'iode radioactif.

On a pu préconiser les traitements médicaux tels que les antithyroidiens de synthèse et les sédatifs nervins mais il faut savoir qu'ils n'ont jamais qu'une action transitoire.

I - La Chirurgie (SPERBER -40)

A - TECHNIQUE -

Le traitement chirurgical réalise une méthode de choix. On peut pratiquer une énucléation, une thyroïdectomie partielle ou une lobectomie extra-capsulaire.

a) - L'énucléation consiste en une ablation du nodule toxique. Sa réalisation est le plus souvent facile car il existe, entre l'adénome toxique et le parenchyme sain, un véritable plan de clivage en dehors de la capsule de l'adénome. La technique en est simple, le seul problème est de découvrir après l'incision de la capsule, le plan de clivage parfois très antérieur sous-capsulaire.

Cette opération possède l'avantage d'être de réalisation rapide, de restaurer immédiatement une morphologie normale du corps thyroïde et de ne pas entraîner les risques habituels de la chirurgie thyroïdienne :

- Paralysie recurrentielle
- Lésions parathyroïdiennes
- Hématome suffocant
- Myxoédème.

Mais elle ne trouve son indication qu'en cas d'adénome unique, moyennement volumineux, et développé sur un tissu sain ; elle est contre-indiquée dans les cas suivants, malheureusement fréquents :

- Adénome non individualisable
- Adénomes multiples
- Adénome volumineux lobaire imposant une véritable lobectomie intra-capsulaire pour laquelle le contrôle hémotatique au fond de la poche expose à des lésions récurrentielles.
- Présence de lésions associées :
 - L'adénome toxique peut être associé à un nodule froid qui implique à lui seul une sanction d'exérèse large en raison du doute histologique qu'il entraîne.
 - Le premier nodule visible sur la cartographie peut en cacher un deuxième dont on ignore s'il n'est pas froid ; la lobectomie sera alors la méthode préférentielle.
 - Parfois l'adénome paraît suspect car il présente un aspect macroscopique anormal : violacé, adhérent, de consistance hétérogène. Devant un tel aspect le problème thérapeutique semble dévier vers une lésion plus grave, ce qui incite à un geste plus large malgré l'image typique préopératoire.
 - L'adénome s'est développé sur un corps thyroïde hyperplasique ou sur un goître toxique préexistant. On préfère alors une exérèse plus large.

Enfin signalons un élément qui a fait abandonner cette méthode par certains auteurs ; l'existence possible de micro-adénomes au sein du tissu supposé sain.

b) La thyroïdectomie partielle : On réalise soit une thyroïdectomie sub-totale classique bilatérale, soit une lobectomie sub-totale unilatérale. C'est une technique qui est valable pour le traitement de l'adénome toxique développé sur un corps thyroïde hyperplasique, ou dans le cas d'adénomes multiples, mais elle possède l'inconvénient d'exposer à des lésions possibles des récurrents.

c) - La lobectomie totale extracapsulaire. Le procédé est le même que pour le nodule froid. Elle répond à l'impératif de l'ablation d'un adénome toto-lobaire, mais elle comporte des risques de lésions importantes du fait de l'hyper-vascularisation. Le risque de lésion récurrentielle est plus grand que dans le cas du nodule froid, en raison même de la fragilité vasculaire qui rend les ligatures très délicates au contact de la capsule.

B - RESULTATS -

Après l'ablation chirurgicale de l'adénome, tout rentre dans l'ordre. - Les signes fonctionnels disparaissent, les troubles cardiaques s'améliorent.

- les signes biologiques se normalisent (taux de conversion, P.B.I.)
- la cartographie montre une réapparition du parenchyme sain, pour peu qu'elle soit pratiquée après un délai suffisant (4 à 6 semaines).

A titre d'exemple, nous présentons trois séries d'illustrations avant et après intervention (par Mr. le Professeur MERCIER) CHU, Clermont-Fd - Figures 4a, 4b, 5a, 5b, 6a, 6b).

Les résultats apportés par le traitement chirurgical sont excellents ; le traitement de choix est l'énucléation : aucune préparation médicale pré-opératoire ou post-opératoire n'est nécessaire, il n'a pas non plus été constaté de récurrence, ni de crise aiguë post-opératoire comme c'est le cas dans la maladie de Basedow et fait important la méthode chirurgicale permet la vérification anatomo-pathologique de la pièce opératoire.

II - Le Traitement par l'iode radio-actif.

Il est simple puisqu'il consiste en une prise orale d'iode 131. Son intérêt est grand, soit qu'il y ait contre-indication chirurgicale, car l'adénome toxique survient le plus souvent chez des sujets âgés et atteints d'affections cardiaques, soit que le malade refuse l'intervention.

A - PRINCIPE -

La prise de l'iode radioactif a pour but de réaliser une irradiation endogène qui détruit progressivement l'adénome toxique. C'est une technique doublement sélective :



FIGURE 4 a : Adénome toxique: scintigraphique pré-opératoire



FIGURE 4 b : contrôle scintigraphique 4 semaines après énucléation



FIGURE 5 a : Adénome toxique développé sur un
goitre multinodulaire préexistant.



FIGURE 5 b : Contrôle Scintigraphique après Thyroïdectomie
subtotale.



FIGURE 6 a : Volumineux adénome toxique du lobe droit.



FIGURE 6 b : Contrôle Scintigraphique après lobectomie totale extra-capsulaire

1 - Du point de vue topographique -

L'iode se concentre au niveau du corps Thyroïde et permet une irradiation très localisée par les radiations β .

2 - Du point de vue fonctionnel -

Les cellules hyperactives fixent plus l'iode que les cellules au repos. L'adénome toxique fixe donc la majeure partie de la dose thérapeutique d'iode radioactif

B - TECHNIQUE -

Deux éléments vont guider les modalités du traitement :

- Les caractéristiques de l'adénome, son volume, le taux de fixation et la période effective de l'iode intra-thyroïdien à son niveau.

- Les caractéristiques du parenchyme environnant.

C'est dire que le premier temps du traitement est une exploration isotopique, et une exploration aussi proche que possible de la date du traitement ce qui permet d'éviter le risque non négligeable :

- D'une part de traiter un adénome, au sein duquel la fixation d'iode 131 serait fortement diminuée du fait d'absorption au préalable de produits médicamenteux iodés.

- D'autre part de traiter une glande thyroïde soumise aux antithyroïdiens de synthèse ayant provoqué une réstimulation du tissu sain par T.S.H. endogène.

L'exploration faite, la principale difficulté réside dans une estimation correcte de la dose d'iode 131 à administrer : elle doit être proportionnelle au poids de l'adénome, inversement proportionnelle au taux de fixation et à la rétention du radio-iode au niveau des vésicules thyroïdiennes.

Les doses utilisées sont généralement élevées, nettement supérieures à celles utilisées dans le traitement de la maladie de Basedow. En effet si pour cette dernière une dose de 8.000 à 10.000 rads est suffisante il n'en est pas de même pour l'adénome toxique où l'on doit atteindre une dose au moins double ou triple et savoir que la radio-résistance importante et spéciale de l'adénome toxique introduit un aléa thérapeutique imprévisible (Gilbert DREYFUS (15) - DE GENNES (11) SKILLERN (39)).

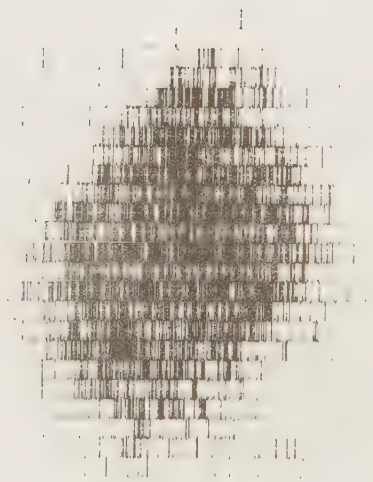


FIGURE : 7 a : Adénome toxique du lobe gauche.



FIGURE 7 b : Contrôle Scintigraphique 2 ans après
traitement par 20 mCi d'I 131

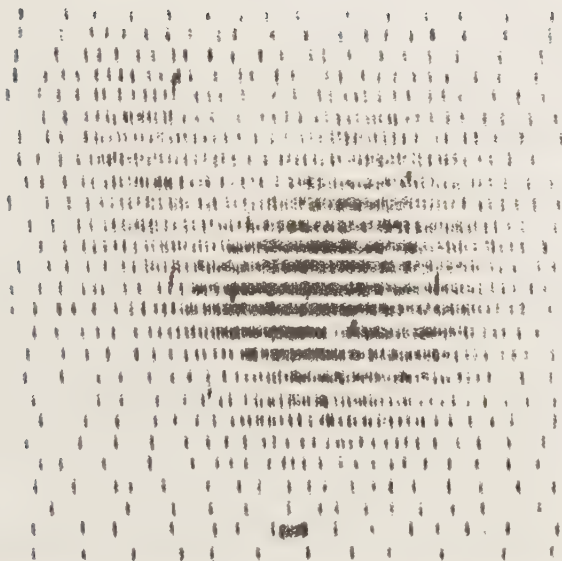


FIGURE 8 a : Adénome toxique avec ombre contrôlée-
rale, traité par 10 mCi d'Iode 131 sous
triiodothyronine.

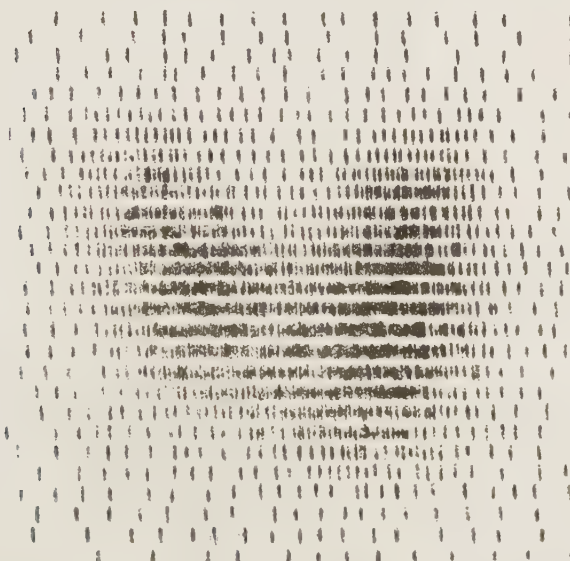


FIGURE 8 b : contrôle scintigraphique 6 mois après;
normalisation de l'image.

Enfin, le parenchyme sain doit toujours être protégé ; si au cours de l'exploration une ombre contro-latérale a été retrouvée, la dose d'iode 131 ne sera administrée qu'après freination par une cure de T3.

C - RESULTATS -

L'effet thérapeutique :

- cliniquement, il n'est pas immédiat, il existe un temps de latence d'environ un mois pendant lequel il est nécessaire de prévoir un traitement symptomatique. Le délai de guérison est d'environ trois mois ; les signes fonctionnels diminuent de même que le volume de l'adénome et si l'arythmie persiste le plus souvent, elle est désormais réductible par les moyens habituels.

- scintigraphiquement, l'évolution n'est pas toujours parallèle à l'évolution clinique. C'est ainsi que l'on peut voir avec de très bons résultats cliniques :

- Une image inchangée (Figure 7a, 7b)
- Une normalisation de l'image. (Figure 8a, 8b)
- Le remplacement de l'image du nodule chaud par un nodule froid. (Figure 9a, 9b, 9c).



FIGURE 9 a



FIGURE 9 b : 3 mois après traitement par 10 mCi
d'I₁₃₁: normalisation de l'image



FIGURE 9 c : 2 ans après traitement, apparition d'un
nodule froid remplaçant l'adénome primitif.

De même qu'après le traitement chirurgical, il n'a jamais été constaté de récurrence de l'adénome après ingestion d'iode radioactif pour peu que le traitement ait été suffisant mais il faut bien reconnaître que toute la difficulté de la méthode et partant ses échecs, réside dans le choix de la dose.

En conclusion les deux méthodes ont leurs difficultés particulières et à peu près les mêmes résultats. La chirurgie est une solution radicale, la guérison obtenue est totale, immédiate et de plus elle permet une vérification anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Elle sera préférée quand aucune contre-indication opératoire n'est posée.

Quand au traitement par l'iode radioactif, il sera réservé aux personnes de plus de 40 ans, dans les cas de nodules peu importants, chez les sujets âgés où le risque de l'anesthésie n'est pas à négliger, et lorsque l'intervention sera refusée par le malade.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE BIOLOGIQUE DE L'ADENOME TOXIQUE

CHAPITRE I

METHODES D'ETUDE D'UNE THYROTOXICOSE

Un examen clinique minutieux permet généralement de porter le diagnostic d'hyperthyroïdie, mais il existe des cas limites, où certaines formes particulières, dont l'adénome toxique représente l'exemple le plus frappant, qui nécessitent le recours à des tests biologiques à différents niveaux, pour pouvoir étayer un diagnostic.

Nous avons choisi, en partant d'une suspicion de thyrotoxicose, de remonter la filière des désordres biologiques qu'elle entraîne, depuis les manifestations périphériques jusqu'à l'appréciation de leur cause et de leur mécanisme.

Pour classer les différentes investigations possibles, nous adopterons le plan suivant :

I - La thyrotoxicose consiste dans les réactions de l'organisme à un excès d'hormones thyroïdiennes ; il s'agit de réactions tissulaires appréciables par :

- le métabolisme de base.
- le réflexogramme achilléen
- le turn-over de la thyroxine.

II - L'excès d'hormones thyroïdiennes dans le sang circulant peut être mesuré par :

- le P. B. I.
- le B. E. I.
- l'étude du transport plasmatique des hormones thyroïdiennes
- le dosage de la thyroxine libre.

III - L'hyperthyroïdie au sens exact du terme désigne le fonctionnement exagéré de la glande. On étudiera :

- la captation et la concentration des iodures par :
 - la courbe de fixation de l'Iode 131 et accessoirement : l'élimination urinaire la clearance thyroïdienne.
- la biosynthèse des hormones thyroïdiennes par :
 - l'étude chromatographique d'hydrolysats de tissu thyroïdien.
- la sécrétion hormonale par étude de l'iode organique marqué circulant après absorption d'Iode 131 :
 - P. B. I. et B. E. I. 131
 - Test de BLANQUET-MEYNIEL
 - Chromatographie du sérum.
- la topographie de l'hyperfonctionnement par l'analyse scintigraphique :

IV - Les mécanismes de la thyrotoxicose seront recherchés par les études dynamiques telles que :

- le test de freination par la triiodothyronine (test de WERNER)
- le test de stimulation par la TSH endogène (test au néomercazole).
- le test de stimulation par la TSH exogène (test de QUERIDO).

Pour chaque épreuve décrite nous donnerons comme résultats :

- ceux de l'adulte normal
- ceux de l'hyperthyroïdien.

Pour la scintigraphie et les épreuves dynamiques, nous donnerons plus spécialement les résultats obtenus pour les adénomes toxiques (ces méthodes étant les seules où les résultats entre adénome toxique et maladie de Basedow diffèrent de façon caractéristique).

I - EXPLORATIONS FONCTIONNELLES CONCERNANT LA THYROTOXICOSE.

A - Le métabolisme de base.

L'hormone thyroïdienne augmente les dépenses énergétiques de base de l'organisme telles qu'elles sont appréciées par mesure du métabolisme après élimination de toutes les dépenses énergétiques et réductibles : c'est-à-dire :

- au repos physique et psychique
- à la neutralité thermique
- à jeun.

Le métabolisme est la quantité de chaleur produite par heure et par mètre carré de surface corporelle par un sujet à jeun depuis 12 heures au moins, étendu et au repos depuis trente minutes, vêtu et dans un milieu de 16° à 18° C.

Les résultats sont exprimés en pourcentages négatifs ou positifs des valeurs observées chez le sujet standard.

En fait et tout spécialement chez les neurotoniques, ce chiffre est très souvent augmenté (malades agités anxieux, dyspnéiques) jusqu'au delà des limites de l'hyperthyroïdie rendant erronée la discussion diagnostique si fréquente entre neurotonique et hyperthyroïdien.

C'est pourquoi une préparation devrait être absolument systématique : l'absorption préalable à l'examen de nembutal " la somnolence provoquée réalisant un état parfaitement basal sans facteur nerveux ni musculaire ".

Les résultats obtenus sont compris entre -10 et + 20 % chez l'adulte normal et peuvent s'élever jusqu'à + de 100 % chez l'hyperthyroïdien.

B - Le Réflexogramme achilléen.

Les troubles musculaires d'origine thyroïdienne se situent au point d'interférence de trois domaines dont l'exploration est loin d'être achevée : le métabolisme cellulaire en général, le mode d'action périphérique de l'hormone thyroïdienne, les mécanismes spécifiques du métabolisme musculaire et en particulier les phénomènes physico-chimiques de la contraction. La mesure kimmo-électrographique du réflexogramme achilléen n'est donc pas dépourvu d'intérêt dans l'étude de l'activité périphérique de l'hormone. C'est un examen qui est devenu de pratique courante pour explorer la fonction thyroïdienne.

Nous envisagerons successivement les différentes techniques, les résultats et l'interprétation de ces résultats.

1° - Techniques.

Parmi les méthodes employées, les différences obtenues sont nombreuses. Les plus importantes portent sur les conditions dans lesquelles le réflexe est provoqué, ainsi que sur la définition du temps mesuré.

En ce qui concerne le réflexe il est soit :

- isométrique : les déplacements du pied sont minimes.
- isotonique : les déplacements du pied sont libres.

La stimulation mécanique marque toujours le début du temps mesuré. A partir de cet instant la " durée du réflexe " est comptée soit :

- jusqu'à la fin de la relaxation = temps de relaxation complète (ou déconcentration).
- jusqu'à la demi relaxation = temps de demi relaxation.

La technique d'enregistrement consiste après un repos de 15 mn, à demander au malade de s'agenouiller sur un siège dur, les pieds pendant librement. Il est nécessaire qu'il y ait un relâchement complet car toute contraction volontaire est cause de parasite et en rend impossible l'interprétation. Un capteur placé en regard du pied mesure le déplacement de celui-ci lors de la percussion du tendon d'achille ; l'inscription se fait sur un électrocardiogramme qui inscrit les phénomènes sur une courbe dont on apprécie la durée en centièmes de seconde.

Actuellement deux modèles de capteurs sont surtout employés.

a) Le kinémomètre de LAWSON est basé sur le principe suivant :

Une pastille aimantée est fixée au talon; son déplacement induit un courant dans une bobine placée en regard. Ce montage électrique s'apparente à un balistographe de vitesse.

Cette technique est la seule reconnue valable pour LAWSON (82, 83) elle fut aussi utilisée par d'autres auteurs tels que : MANN (87), DE GENNES (66, 67, 68). La courbe obtenue est une courbe diphasique (figure n° 10) elle est constituée d'une onde initiale négative correspondant à la contraction musculaire qui cesse au croisement de la ligne iso-électrique.

d'une onde positive correspondant à la décontraction dont le retour à la ligne isoélectrique marque la fin.

Le retour à la ligne isoélectrique se fait de façon imprécise, aussi pour la mesure du réflexe ; la deuxième moitié de la décontraction est en général exclue.

La lecture du tracé est basée sur le calcul de la durée du stimulus et de la décontraction, espace S.D. pour LAWSON - DE GENNES. D'autres auteurs, tels que NUTTAL (96), mesurent la deuxième moitié de la contraction et la première moitié de la décontraction ce qui se traduit sur la courbe par l'espace V. P. (figure n° 11).

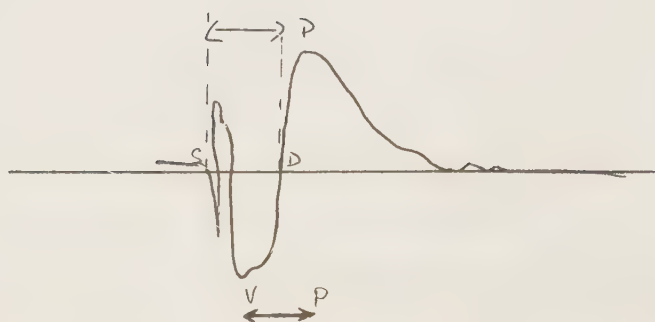


FIGURE N° 10 - Tracé enregistré avec le kinémomètre.

Onde négative : contraction

Onde positive : décontraction

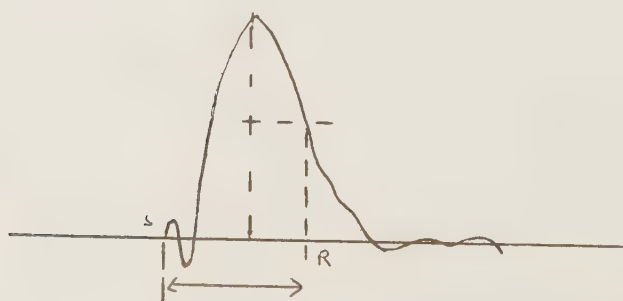


FIGURE N° 11 - Tracé enregistré avec le photomotographe.

partie ascendante : contraction

partie descendante : décontraction et ses
artefacts.

- b) Le photomographe de GILSON (71) est basé sur la méthode d'enregistrement photoélectrique. Cette méthode fut utilisée par SHERMAN (104, 105). Le déplacement du pied traverse un faisceau lumineux dont il fait varier l'intensité. Une cellule photo-électrique transforme le phénomène en énergie électrique.

Le photomographe inscrit une onde monophasique en dôme dont la partie ascendante représente la contraction, la partie descendante jusqu'au retour à la ligne iso-électrique la décontraction ou relaxation musculaire.

De même qu'avec le kinémomètre, le temps de décontraction jusqu'à la ligne iso-électrique est imprécis et on pratique la mesure du temps de demi décontraction (S.R. figure n° 11). Le calcul se fait en mesurant la durée du stimulus, de la contraction et de la demi décontraction.

2° - Les résultats.

Les résultats obtenus sont différents suivant les méthodes employées, les chiffres exprimés en centième de seconde s'inscrivent entre les valeurs extrêmes suivantes :

a) Chez les sujets euthyroïdiens :

- au kinémomètre de 140 à 340 (LAWSON, 82, 83 DE GENNES, 68, NUTTAL, 96).
- au photomographe de 230 à 420 (FOGEL, 64, KISSEL, 80, 81, GOLDBERG, 72, TUBIANA, 112)

b) Chez les sujets hyperthyroïdiens :

- au kinémomètre de 160 à 250 (DE GENNES, 66, 67, 68, NUTTAL, 96).
- au photomographe de 180 à 300 (KISSEL, 80, 81, GOLDBERG, 34).

En résumé l'étude du réflexogramme achilléen présente comme avantage d'être d'exécution simple et de donner des résultats immédiats. Il nous fournit un argument diagnostique décisif.

C - Etude du transit sanguin de la thyroxine marquée par I 131

Cette épreuve a pour but d'étudier l'utilisation de la T₄ par l'organisme et permet d'établir un certain nombre de constantes s'y rapportant : demi-vie de la T₄, turn over, espace de diffusion, clearance générale, capital extra-thyroïdien de T₄. Standardisée par INGBARD (74, 75) et STERLING (106, 108) introduite en France par DE GENNES (69, 70) elle consiste à introduire dans la circulation une quantité d'hormones marquées et à en suivre la dégradation.

Signalons toutefois le risque d'erreur suivant : dans les hyperthyroïdies particulièrement, il peut y avoir restitution au cours de l'épreuve d'I 131, libéré à la périphérie par le catabolisme de la T₄. Cet iode recyclé se retrouve sous forme de T₄ endogène marquée, dès lors confondue dans les comptages avec celle injectée.

On supprime ce risque en bloquant la captation thyroïdienne des iodures par administration préalable de lugol, la technique est la suivante :

- on injecte par voie intraveineuse 50 μ Ci de L - T₄ marquée chromatographiquement pure.
- un premier échantillon de sang est prélevé 10 mn après l'injection car, à ce moment là on considère que l'hormone marquée s'est déjà distribuée uniformément dans le compartiment vasculaire alors que les échanges métaboliques sont encore négligeables.

Cet échantillon sert d'étalon pour les mesures ultérieures ; les autres prélèvements sont effectués tous les deux jours pendant quinze jours.

D'après l'article de LELONG et coll. (84), l'étude de la radioactivité plasmatique permet de distinguer trois phases successives : une première phase de décroissance très rapide, d'environ dix minutes, qui correspond à la dilution de la dose injectée dans le compartiment vasculaire ; une deuxième phase, durant 36 à 72 heures où la décroissance est moins rapide et correspond à la diffusion de l'hormone dans l'organisme, dans ce que l'on peut appeler l'espace thyroxine, enfin une troisième phase de décroissance lente qui paraît correspondre à l'utilisation périphérique

de l'hormone injectée. Ainsi, la courbe de décroissance plasmatique, après avoir dessiné une chute rapide pendant les deux ou trois premiers jours, réalise une asymptote à une courbe que la transcription sur papier semi-logarithmique permet de transformer en une droite. A partir de cette droite, il est possible de déterminer plusieurs données :

- a) la demi-vie de la thyroxine injectée : elle est calculée très simplement en mesurant le temps nécessaire à la disparition de la moitié de la radio-activité existant en un temps donné. Elle est de 7 jours chez l'adulte normal.
- b) le taux de renouvellement quotidien de l'hormone (ou turn-over). Il est inversement proportionnel à la demi-vie et se calcule en mesurant la différence de radio-activité d'un jour au jour suivant et en la divisant par la radio-activité du 1er jour.
- c) la détermination de l'espace de diffusion de la thyroxine : à partir de la droite de dégradation, on extrapole la radio-activité au temps 0 par ml de plasma. Comme on connaît de façon précise la radio-activité injectée, une simple division permet de connaître l'espace dans lequel a diffusé l'hormone.
- d) à partir des deux données précédentes, il est possible de déterminer un autre paramètre, qui est le volume de plasma, ou de liquide extra-cellulaire qui contient une dose de thyroxine égale à celle qui est renouvelée chaque jour ; ce volume que nous pouvons appeler Clearance générale de la thyroxine, se calcule en effectuant le produit de l'espace de diffusion par le turn-over.
- e) Deux autres données peuvent être établies si l'on connaît la concentration sanguine en thyroxine stable endogène. Cette concentration est appréciée par la mesure de l'iode protidique du plasma (P. B. I.), qu'on multiplie par 1,53 (puisque 1 mg d'iode est contenu dans 1,53 mg de thyroxine). On calcule ainsi la quantité de thyroxine extra-thyroidienne, en multipliant l'espace de diffusion par le taux sanguin d'hormone ; c'est le capital de thyroxine extra-thyroidien.

- f) à partir de là, un autre paramètre va pouvoir être calculé : c'est la quantité d'hormone quotidiennement dégradée, théoriquement égale à la quantité sécrétée par le corps thyroïde. On effectue pour cela le produit du taux de renouvellement par le capital extra-thyroïdien de thyroxine.

La détermination de ces deux derniers résultats étant fonction du P.B.I., il est certain qu'ils n'auront que la précision de ce dosage, et qu'ils seront entachés des mêmes causes d'erreurs.

II - APPRECIATION DE L'HORMONEMIE.

L'appréciation de l'hormonémie comporte plusieurs aspects complémentaires auxquels correspondent des dosages différents plus ou moins facile à réaliser :

- l'étude quantitative de l'iode organique présent dans le sang circulant.
- 2 - l'étude qualitative de cet iode organique.
- 3 - l'étude du transport des hormones thyroïdiennes.
- 4 - l'étude du taux de thyroxine libre.

A - Etude quantitative du taux d'Iode circulant.

Dosage du P.B.I. (51)

L'iode organique circulant (T_4 pour 95 %, T_3 très accessoirement, tyrosine et peptides iodés en quantité infime). se trouve liée dans sa quasi totalité à trois protéines sanguines, :

(dans l'ordre d'affinité décroissante :

- une $\alpha_1\alpha_2$ globuline TBG
- une préalbumine TBPA
- une albumine TBA

La mesure de l'iode circulant consiste donc à isoler ces protéines afin de séparer l'iode organique des iodures circulantes.

Deux méthodes sont employées :

- la précipitation des protéines par l'acide trichloracétique à 10 %.
- le passage du sérum sur une résine échangeuse d'anion qui capte l'iode minéral et laisse en solution l'iode organique.

La précipitation des protéines, ou le sérum traité par la résine sont ensuite minéralisés soit en milieu liquide en présence d'acide chronique, soit en milieu alcalin au four électrique à 600°.

La solution d'iodure est alors titrée par colorimétrie grâce à son action catalytique sur le couple acide arsénieux-sulfate cérique (en présence d'iode la décoloration qui se produit par réduction du sel cérique est accélérée avec une vitesse proportionnelle à la quantité d'iode présent).

Cette méthode, reflet direct de l'état sécrétoire du corps thyroïde est très intéressante mais elle comporte divers inconvénients.

- d'ordre pratique :

- elle est délicate et rare sont les laboratoires qui acceptent de la monter.
- en cas de présence dans le sang circulant de composés iodés médicamenteux, le pourcentage d'iodure devient si élevé devant le pourcentage d'iode hormonal que des traces d'iodures restent dans le précipité et l'on obtient un dosage par excès.

- d'ordre théorique :

- l'iode organique dosé ne représente pas uniquement l'iode hormonal. Si on a longtemps cru à l'unique présence de T₄ et T₃ on sait maintenant qu'on retrouve dans le sang d'un individu normal des traces de tyrosines et de peptides iodées (113, 54, 53 , 98).

Enfin, dans certains cas pathologiques les tyrosines les peptides iodés ou des protéines iodées anormales peuvent apparaître en grande quantité -(76). Tous ces produits iodés, organiques mais sans activité hormonale sont dosés, mélangés à la thyroxine par cette méthode.

Les résultats obtenus sont de 4 à 8 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ chez l'adulte normal (51).

Le diagnostic d'hyperthyroïdie avec hyper-hormonémie peut être posé au-dessus de 10 $\mu\text{g}/100\text{ml}$.

B - Etude qualitative de l'iode organique.

a) Dosage du B. E. I. (86- 48).

Le butanol permet d'extraire les hormones thyroïdiennes du plasma et de les séparer ainsi des protéines iodées, malheureusement le butanol extrait également les iodures et les tyrosines qui doivent être dans un deuxième temps fractionnées en solution alcaline.

On appelle :

- B. E. I. (Butanol extractible iodine) la fraction finale restant en phase butanolique ; elle représente exclusivement la T_4 et la T_3
- B. I. I. , la fraction non extractible par le butanol ; elle contient les peptides iodées et les protéines anormales quand elles existent.
- Enfin une dernière fraction de produits solubles dans le butanol, mais non réextraits en milieu alcalin ; elle contient les tyrosines et les iodures. Là encore, il s'agit d'un dosage chimique très délicat et très rarement pratiqué.

Les valeurs obtenues chez l'adulte normal sont de 3,2 à 6,7 μg pour 100 ml (86, 48). Ces chiffres s'élèvent dans des proportions variables au cours des hyperthyroïdies.

b) Dosage de la Thyroxine (T_4) sérique totale.

Après de nombreux travaux auxquels il faut associer les noms de : EKINS (62), MURPHY et PATTEE (93), MURPHY et JACHAN (92), NAKAJIMA et coll. (95) KAPLAN (78), KENNEDY et ABELSON (79), une nouvelle méthode très élégante de dosage de la T_4 totale sérique (T_4 liée aux protéines et T_4 libre) vient d'être mise au point.

Elle est fondée sur le principe de fixation compétitive des protéines et on peut très brièvement en résumer le principe de la façon suivante :

On sait, et nous y reviendrons plus loin, que trois protéines sériques sont capables de fixer de la thyroxine : les TBG, TBPA, TBA et que le nombre maximum des lieux de fixation disponibles sur ces protéines équivaut environ à $20 \mu\text{g}$ de T_4 par 100 ml de sérum (110) : on peut donc facilement saturer ces lieux de fixation .

- les lieux de fixation d'une solution standard vont être saturés par de la T_4 marquée à l'iode 125 ou 131.
- A cette solution on ajoute un sérum de malade contenant la quantité de T_4 à doser, cette dernière va entrer en compétition pour les lieux de fixation avec la T_4 radioactive de la solution standard. Il se produit un échange entre la T_4 du sujet étudié et la T_4 radioactive, et au bout d'un certain temps un équilibre s'établit.

Il suffit alors de piéger par une éponge-résine, puis de mesurer la T_4 radioactive chassée de ces sites de fixation et donc libre. Cette quantité de T_4 radioactive libérée est directement proportionnelle à la quantité de T_4 entrant en compétition pour les lieux de fixation ; en comparant le pourcentage de fixation de T_4 sur l'éponge-résine avec une courbe étalon, on obtient la quantité de T_4 présente dans le sérum du malade étudié.

Les résultats généralement obtenus sont de $5,3$ à $13,0 \mu\text{g}$ de $T_4/100$ ml chez l'euthyroidien et de 94 à $22,1 \mu\text{g}$ de $T_4/100$ ml chez l'hyperthyroidien.

Il existe d'autres méthodes d'analyse qualitative des composés iodés plasmatiques :

- 1 - le fractionnement sur résines échangeuses d'ions selon la technique de BLANQUET-MEYNIEL.
- 2 - La chromatographie sur papier ou colonne du plasma.

Mais à l'heure actuelle, le dosage chimique des différentes fractions isolées n'est pas encore parfaitement codifié et ces techniques sont surtout utilisées après ingestion d'Iode 131 - c'est alors la radioactivité des différentes fractions séparées que l'on mesure ; dans ces conditions, on obtient un reflet de la sécrétion hormonale (quantité relative de telle ou telle fraction, tant d'heure après ingestion d'iodure) et non pas un dosage quantitatif de ces fractions.

C'est donc dans le troisième paragraphe de ce chapitre que nous parlerons de ces méthodes.

C - Etude du transport des hormones thyroïdiennes.

Les hormones thyroïdiennes sont transportées par le sang aux tissus périphériques récepteurs sous forme de combinaisons réversibles avec certaines protéines sériques, qui sont dans l'ordre d'affinité décroissante :

- une $\alpha_1 \alpha_2$ globuline ou TBG
- une Préalbumine ou TBPA
- la sérum albumine ou TBA

On appelle l'ensemble : TBP (Thyroxin binding protein).

Chez un sujet euthyroïdien ces protéines sont généralement saturées au tiers de leur capacité par la T_4 endogène, et mesurer leur degré de saturation est une façon indirecte de doser la quantité d'hormone endogène.

La méthode la plus utilisée pour l'évaluation de la concentration des sites protéiques inoccupés dans le sérum est la mesure du pourcentage d'adsorption d'un traceur hormonal marqué (généralement T_3 125) par un adsorbant de nature variable (Hématies : test de Hamolsky (73) ou résines-test triosorb (90, 47) en présence des protéines du sérum à étudier :

Plus les sites inoccupés sur le sérum étudié seront réduits, moins la quantité de traceur hormonal nécessaire pour les saturer sera grande, et plus sera conséquente sa fixation secondaire sur l'adsorbant.

C'est cette fixation secondaire qui sera mesurée :

Les chiffres obtenus sont :

- Test d'Hamolsky : normal 12 à 20 % de fixation
hyperthyroïdie 20 à 35 % de fixation
- Test Triosorb : normal 33 % de fixation
hyperthyroïdien 67 % de fixation.

Cette méthode qui ne donne qu'une évaluation indirecte du taux d'hormones circulantes est actuellement très utilisée car elle est d'une remarquable simplicité.

D - Etude du taux de T_4 libre.

Le fait essentiel qui paraît désormais bien établi est que la thyroxine liée est physiologiquement inactive ; seul la thyroxine libre peut diffuser dans les cellules à travers les membranes ; le fait primordial à connaître n'est donc pas la quantité d'hormones circulantes totales, mais la quantité d'hormone libre susceptible d'atteindre la cellule .

Signalons pour fixer les idées que ROBBINS et RALL (102) pour une hormonémie normale de 5 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ ont évalué à 3 nano g la quantité de T_4 libre.

De nombreux auteurs travaillent sur le dosage de la thyroxine libre -(60, 107, 59) mais ce dosage n'est pas à l'heure actuelle envisageable en technique de routine ; nous ne donnerons que le principe général de ces méthodes.

Le sérum à étudier est dialysé ; les molécules liées aux protéines ne franchissent pas la membrane alors que les molécules de thyroxine libres diffusent. Cette méthode utilise le plasma enrichi in vitro avec de la thyroxine marquée à l'iode 131. Malheureusement ces préparations sont toujours souillées d' I^{131} libre en quantité suffisante pour dépasser en radioactivité la T_4 libre qui a franchi la membrane et toute la difficulté consiste à se débarrasser de ces impuretés.

On calculera finalement le pourcentage de thyroxine libre dans l'échantillon étudié et, à partir du PBI mesuré par ailleurs, la quantité absolue de thyroxine libre. La valeur retrouvée chez l'adulte normal varie selon les auteurs de 1,37 à 4,24 nano g/100 ml.

Chez l'hyperthyroïdien on retrouve des chiffres de l'ordre de $8,86 \pm 3,54$ nano g/100 ml.

III - EXPLORATION DU FONCTIONNEMENT THYROIDIEN.

La fonction du parenchyme thyroïdien peut très schématiquement se résumer en trois étapes :

- la captation et la concentration des iodures.
- la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
- la sécrétion hormonale.

La plupart des examens explorant le fonctionnement thyroïdien sont pratiqués avec utilisation in vivo d'iode radioactif comme traceur.

On désigne sous le nom de traceur radioactif un radio-isotope de l'iode (^{131}I , ^{125}I , ou ^{132}I) qui, mélangé à l'état de traces à l'iode stable va être susceptible grâce à sa radioactivité de rendre décelable les mouvements de cet iode dans l'organisme. C'est dire qu'ils étudierons non pas la quantité d'iode stockée ou la quantité d'hormones excrétées, mais la vitesse de captation et de sécrétion. Ce n'est que par le couplage de divers dosages radioactifs et chimiques qu'on pourra de surcroît atteindre une valeur quantitative.

A - Captation et concentration des Iodures.

Après absorption intestinale à partir des aliments ou de l'eau de boisson sous forme principalement d'IK ou INa (50) environ 100 à 100 %/jour, l'iode minéral est véhiculé par le sang à la concentration moyenne de 3 $\mu\text{g/l}$. (52-101). Cet iode se distribue dans un espace

équivalent au double du volume dans le liquide extra-cellulaire (environ 35 % du poids du corps) ceci constitue ce qu'on appelle le pool extra thyroïdien de l'iode.

L'épuration se fait avant tout ;:

- par le rein pour les 2/3 de l'iode plasmatique ; la clearance rénale de l'iode est de 35 ml/mn (97) elle est constante en dehors des lésions rénales.
- par la glande thyroïde pour 1/3 ; la clearance thyroïdienne étant habituellement de l'ordre de 17 ml/mn ; d'où il résulte approximativement une accumulation intra thyroïdienne des iodures de 75 μ g par jour. (101).

Cette étape est explorée par :

- a) la courbe de fixation de l'iode 131
- b) l'étude de l'élimination urinaire
- c) la clearance thyroïdienne
- d) la détermination quantitative de la fixation thyroïdienne de l'iode stable.

a - Mesure directe de la fixation thyroïdienne

Il est habituel pour des raisons techniques, de déterminer la fixation thyroïdienne en fonction du temps. On mesure en général, 2 - 6 - 24 - et 48 heures après l'ingestion d'iode, le pourcentage de fixation de la glande thyroïde par rapport à l'iode ingéré contenue dans la dose-test. Il est souvent intéressant de poursuivre l'épreuve pendant plusieurs jours, en particulier chez les hypothyroïdiens et également de pratiquer les mesures au cours de la première heure chez les hyperthyroïdiens.

Il faut que les mesures de la dose-test et les mesures in vivo soient réalisées dans des conditions physiques et géométriques aussi comparables que possible.

La mise en oeuvre du test peut se résumer comme suit :

Le malade à jeun, absorbe par voie orale de 10 à 50 μ lCi de 131 INa.

La dose-test est mesurée dans un fantôme de manière à obtenir des conditions d'absorption et de géométrie comparables à celle de la thyroïde dans les tissus du sujet.

Les mesures in vivo sont réalisées de façon standard dans les conditions suivantes :

- la distance cristal-peau est de 35 cm
- on utilise un cristal de 5cm/5cm
- avec une préfiltration de 0,5 mm de plomb
- la mesure est réalisée en spectrométrie¹ avec une fenêtre de 10 volts, centrée sur le pic photo-électrique de 364 Kev de l'iode 131.

Le pourcentage de fixation dans la glande thyroïde est alors calculé comme suit :

$$\text{Pourcentage fixé} = \frac{\text{Activité de la thyroïde (coup /mn)}}{\text{Activité totale dans le fantôme - bruit de fond (provenant du fantôme)}} \times 100$$

Les courbes des euthyroidiens adultes se situent dans une zone schématisée sur la figure 12.

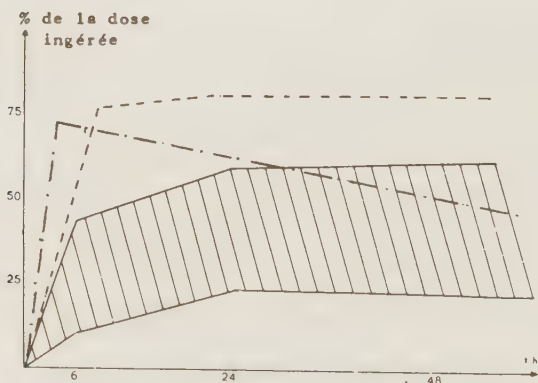


FIGURE 12 :
 — zone de fixation normale
 — . — hyperthyroïdie avec angle de fuite
 --- hyperthyroïdie avec courbe en plateau

Il s'agit là de chiffres moyens, mais les résultats obtenus dans des cas individuels peuvent s'en écarter notablement. Divers faits peuvent rendre compte de ces variations relativement importantes ; la cause la plus importante de la fluctuation est l'influence de la quantité des iodures plasmatiques et extra-cellulaires. Si 30 % de l'iode radioactif ingéré sont retrouvés dans la thyroïde, cela signifie que 30 % des I^- qui se trouvaient dans le plasma et les liquides extra-cellulaires lors de l'ingestion ont été également fixés. Si la quantité d'iode fixée par la thyroïde des sujets normaux était la même pour tous, leur taux de fixation de l'iode radioactif ne serait égaux que si leur pool extra-thyroïdien d' I^- était semblable. Or ceux-ci dépendent de l'apport alimentaire qui est variable avec les régions et les habitudes diététiques individuelles. (TUBIANA 111).

b - Mesure de l'élimination urinaire (FRASER 65)

On postule pour l'emploi de cet examen et nous avons déjà dit que :

- la thyroïde et le rein sont en compétition dans le but d'épurer le plasma de l'iode qui y est introduit.
- La clearance rénale de l'iode est constante.

Dans ces conditions le pourcentage d'iodures éliminé par les urines est d'autant plus élevé que le coefficient de la fixation thyroïdienne est plus bas ; et la détermination de la radioactivité urinaire peut constituer une évaluation indirecte de la fonction thyroïdienne. Cette méthode se heurte aux aléas du recueil complet des urines et surtout elle est au premier chef influencée par l'état de la fonction rénale ; elle est actuellement peu employée.

- le sujet euthyroïdien excrète en 24 heures, 50 à 60 % de la radioactivité ingérée
- l'hyperthyroïdien : 15 à 50 %/.

c - La clearance thyroïdienne (PEREZ 97)

Pour éliminer à la fois l'influence de l'hormonosécrétion et du taux d'excrétion rénale sans l'interprétation de la courbe de fixation thyroïdienne, on a proposé la mesure de la clearance thyroïdienne.

Elle se définit comme le volume plasmatique qui serait complètement épuré de l'iode radioactif par la thyroïde en un temps donné. Diverses méthodes sont proposées on peut retenir pour le principe la technique suivante : (MYANT 94).

25 μCi de ^{131}Na sont injectés par voie intra-veineuse.

Une heure après très exactement, on détermine la fixation au niveau de la thyroïde par la méthode habituelle.

On exprime le taux moyen de fixation en $\mu\text{Ci}/\text{mn}$, en divisant l'activité thyroïdienne exprimée en μCi , par le temps écoulé, entre l'injection et la mesure en mn.

15 mn avant et après cette détermination, on prélève 5 ml de sang sur héparine.

On exprime la concentration en iode marqué du plasma en $\mu\text{Ci}/\text{ml}$.

La clearance est alors calculée :

$$\text{Clearance thy. en ml/mn} = \frac{\text{Taux moyen de fixation (} \mu\text{Ci/mn)}}{\text{concentration plasmatique I (} \mu\text{Ci/ml)}}$$

Les valeurs moyennes sont les suivantes :

- Euthyroidie = 8,5 - 60 ml/mn
- Hyperthyroidie = 85 - 850 ml/mn

- d - Détermination quantitative de la fixation thyroïdienne de l'iode stable en valeur absolue (FAUVERT 63)

Nous avons vu que les variations du pool extra-thyroïdien des iodures était la cause fréquente de résultats discordants entre le taux de fixation de l'iode ^{131}I et la symptomatologie clinique. L'évaluation quantitative de la fixation thyroïdienne des iodures en valeur absolue permet de corriger ces causes d'erreurs.

Pour parvenir à ce résultat, il suffit d'associer aux deux examens précédents un dosage de l'iode 127 urinaire, ce qui représente une mesure beaucoup plus simple que la détermination de l'iode 127 sanguin. La fixation thyroïdienne d'iode 127 peut alors être donnée par la formule.

$$^{127}\text{I thyroïdien} = \frac{^{131}\text{I thy.} \times ^{127}\text{I urin.}}{^{131}\text{I urinaire}}$$

Pour un patient de 70 kgs les chiffres obtenus sont les suivants :

- Euthyroidie $\approx 2,1$ mg/l
- Hyperthyroidie ≈ 18

B - Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Seule une étude directe du tissu thyroïdien après biopsie ou ablation chirurgicale de la glande peut apporter des renseignements sur cette étape du fonctionnement thyroïdien .

La séparation des différents acides aminés iodés contenus dans le tissu thyroïdien se fait par chromatographie sur papier ou sur colonne de résines échangeuses d'ions après hydrolyse de la thyroglobuline ; la mesure de la valeur de chaque fraction se fait soit par dosage chimique de l'iode (57) soit par mesure de la radioactivité, si la biopsie a été pratiquée après absorption d'iode marqué (88 - 89).

Ces techniques ne sont justifiables à des fins diagnostiques, que dans l'étude de certains troubles de l'homogénéité. Elles n'entrent donc pas dans le sujet de notre étude .

C - Sécrétion des hormones thyroïdiennes

Lors de l'étude de la courbe de fixation de l'iode 131, la partie ascendante de la courbe et l'angle de

fuite qu'elle dessine permettent d'avoir une première impression sur la sécrétion hormonale. En réalité elle traduit la libération d'iode radioactif à partir de la thyroïde mais sans préjuger de la forme sous laquelle il se trouve.

Des méthodes plus précises sont généralement utilisées. Elles étudient toutes, la vitesse d'apparition dans le plasma, d'iode organique marqué après absorption d'iode radioactif.

Les résultats sont exprimés en taux d'iode organique marqué présent dans le plasma à un temps défini après absorption de l'iode radioactif.

- soit par rapport à l'iode plasmatique total : c'est le taux de conversion
- soit par rapport à l'iode ingéré : c'est l'indice hormonal.

Les techniques de séparations de l'iode organique et de l'iode minéral sont les mêmes que pour le dosage chimique de l'hormonémie et nous ne reviendrons pas sur les techniques déjà décrites.

a - Etude quantitative

Le P B I (61)

Les valeurs retrouvées sont les suivantes :

- Taux de conversion

Normal : 15 à 35 % à la 24ème heure

Hyperthyroïdie : plus de 50 % à la 24ème heure.

- Indice hormonal

Normal : 0,05 % / 1 de plasma à la 24ème heure

Hyperthyroïdie : plus de 1 % par litre de plasma à la 24ème heure.

b - Etude qualitative

1°) le B. E. I. 131 (91)

Les valeurs retrouvées sont les suivantes :

- Taux de conversion :

Normal : 10 à 20 % à la 24ème heure

Hyperthyroïdie : 50 à 70 % à la 24ème heure.

- Indice hormonale :

Normal : 0,02 % par litre de plasma à la 24ème heure.

Hyperthyroïdie : 0,099 % par litre de plasma à la 24ème heure.

2°) Le Test de BLANQUET MEYNIEL (55) (77)

Cette technique servira de support à notre travail expérimental et sera exposée en détail au cours de notre dernier chapitre.

Rappelons simplement qu'elle permet la séparation de l'iode plasmatique en 3 et parfois 4 fractions.

- l'Iode minéral
- l'Iode hormonal (T_4 T_3)
- les peptides iodés
- les tyrosines.

3°) Chromatographie du plasma

L'analyse chromatographique du plasma dérivé des mêmes techniques que l'analyse chromatographique du tissu thyroïdien. Ces techniques sont théoriquement utilisables dans l'étude d'une thyrotoxicose (puisqu'elle ne nécessite qu'un prélèvement de sang) ; elles restent cependant des techniques d'exception, d'une part, par leur difficulté, d'autre part, par les doses d'iode 131 administrées qu'elles imposent.

Nous ne parlerons que de la chromatographie sur colonne qui présente, sur la chromatographie sur papier, de multiples avantages et en particulier :

- Absence de purification préalable du plasma.
- Analyse de quantités beaucoup plus grande de plasma (donc diminution des doses de la radioactivité nécessaires).

La technique est la suivante : (56 - 100)

On place au sommet de la résine 2 à 5 ml de plasma. Après absorption totale par la résine, l'élution est réalisée au moyen de divers éluants successifs. (Bien entendu le choix des résines et des éluants varient selon les auteurs).

On peut obtenir ainsi par séparation successive :

- les protéines iodées
- la MIT
- la DIT
- les iodures
- les thyronines

mais il est difficile de donner des résultats tant normaux que pathologiques tant ils sont encore fragmentaires et divers selon les auteurs.

D - La scintigraphie thyroïdienne

La scintigraphie thyroïdienne est le plus souvent réalisée à l'Iode 131, quelquefois à l'Iode 125 ce qui donne une image plus exacte des limites de la glande et surtout de la structure des régions superficielles. Elle peut également être obtenue à l'aide du Technitium 99m sous forme de pertechnetate.

a - Technique

Les détecteurs à scintillation permettent l'étude globale et automatique d'une surface sur laquelle les variations d'activité sont représentées par les différences de noircissement d'une image.

Deux types d'appareillage sont actuellement utilisés :

- Les détecteurs mobiles : Scanner
- Les détecteurs fixes : caméra à scintillation

1°) Les scanners : (103)

Le dispositif scintigraphique est constitué d'une sonde à scintillation qui se déplace automatiquement en regard de la zone et la balaie régulièrement.

Au cours de ce balayage (scanning) les impulsions détectées par la sonde à chaque instant sont traduites par un dispositif électro-mécanique en points ou en traits inscrits sur une feuille de papier. Un nombre déterminé d'impulsions correspondant en général à l'inscription d'un seul signal.

La modification de ce rapport de transformation permet d'accroître ou de réduire la densité des traits et donc de modifier le contraste et la qualité de l'image. Il est possible également de transcrire les impulsions sous forme de signaux lumineux d'intensité variable enregistrées par un film photographique.

2°) Les caméras à scintillations (49)

Elles sont très schématiquement composées d'un nombre plus ou moins grand de détecteurs élémentaires juxtaposés et capable de fournir des informations simultanées sur une vaste surface. Dans ce cas, l'activité est enregistrée simultanément dans les diverses zones de la surface de projection explorée et traduite immédiatement en signaux lumineux enregistrés par un système photographique. L'image est obtenue après un " temps de pose " qui varie de quelques secondes à quelques minutes.

b) Résultats.

Scintigraphie normale.

Le but de la scintigraphie est de préciser les contours de la glande dont les limites ne sont pas toujours aisément définissable à la palpation. A l'état normal l'image de la thyroïde est caractérisée par deux lobes de structure homogène réunis par un isthme plus ou moins développé. La surface du lobe droit est généralement plus grande que celle du lobe gauche (Figure 13).

FIGURE N° 13 - Scintigraphie normale

Scintigraphie dans l'adénome toxique.

Cas typiques (nodule clinique unique ou même inexistant) .
On peut avoir les aspects suivants :

- le nodule isolé fixant seul l'iode 131, entouré d'un parenchyme au repos total, réactivable par la TSH. Ce nodule réalise l'image en " drapeau japonais " . (figure n° 14 a, 14 b) .
- le nodule hyperfixant n'ayant que partiellement inhibé la sécrétion de TSH et accompagné d'une ombre contro-latérale. (Figure n° 15) .

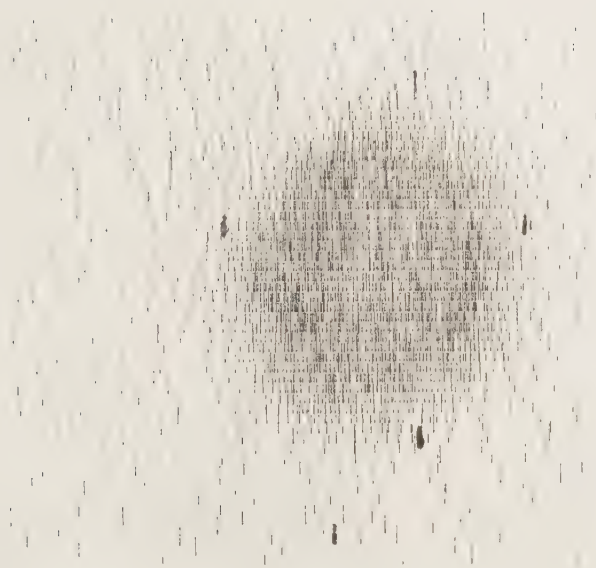


FIGURE 14 a : Nodule autonome isolé.

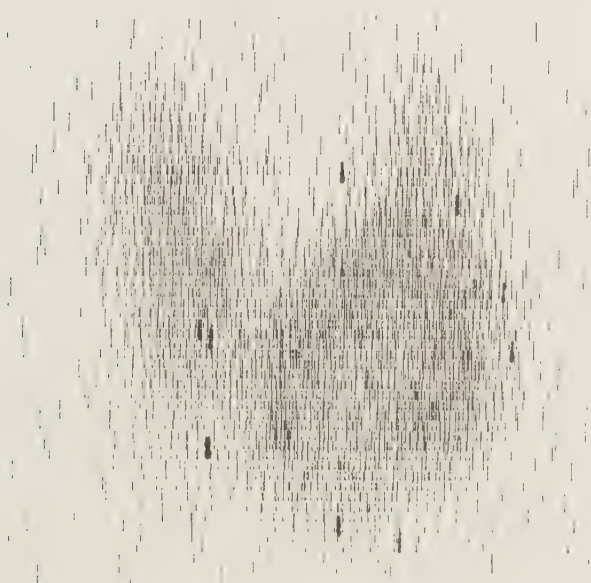


FIGURE 14 b : après stimulation par la TSH



FIGURE 15 - Adénome toxique
avec ombre contro-latérale

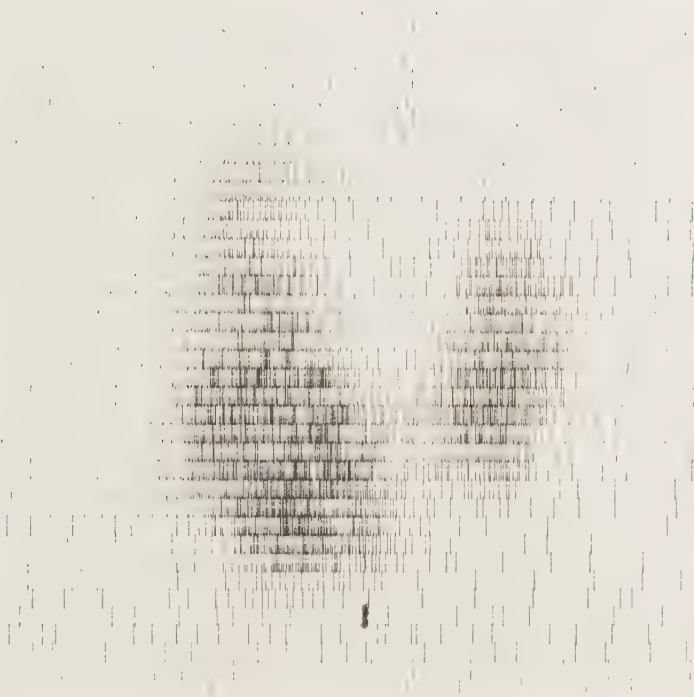


FIGURE 16 a : nodule isofixant au pôle inférieur du lobe droit.

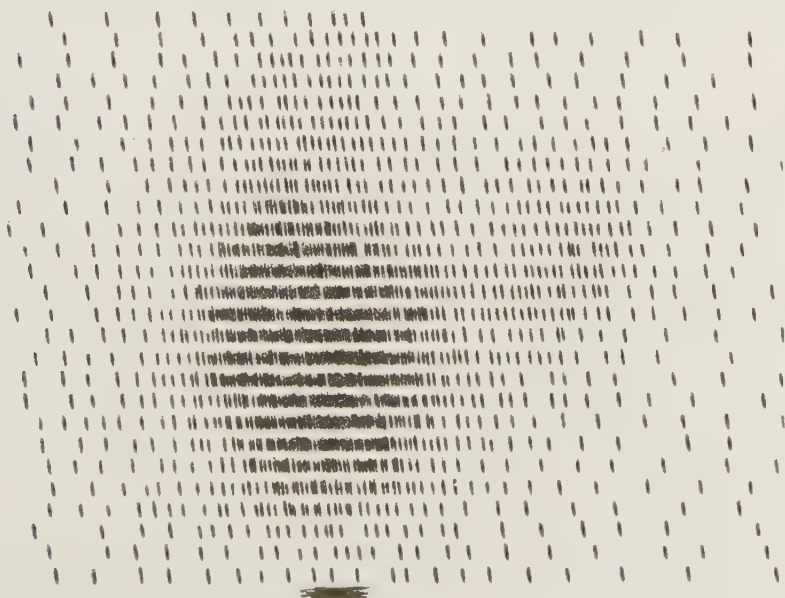


FIGURE 16 b : après freination par la Triiodothyronine.

- le nodule isofixant qui fixe autant l'isotope que le parenchyme thyroïdien restant mais où un freinage prolongé par la triiodothyronine amène la disparition de la fixation du parenchyme thyroïdien : le nodule reste isolé ce qui démontre son caractère autonome et son indépendance vis-à-vis de la TSH. Nous le verrons de façon plus détaillée dans le paragraphe suivant. (figure n° 16 a, 16 b).

Formes cliniques.

Nombreux sont les cas où il existe un aspect clinique local trompeur et où seule la scintigraphie pourra faire le diagnostic.

- aspect pseudo-kystique (figure 17 a, 17 b,)
- nodules multiples (figure n° 18).
- goitre diffus secondairement nodulaire. (figure n° 19)
- goitre médiastinal (figure n° 20).

IV - EXPLORATION DES RELATIONS HYPOTHALAMO-THYROIDIENNES.

Physiologiquement, l'état fonctionnel thyroïdien est sous la dépendance de la thyroestimuline hypophysaire, dont la libération est vraisemblablement elle-même réglée par une neuro-hormone d'origine hypothalamique, le TRF (thyreo-releasing-factor).

On peut schématiser le mécanisme de " feedback " reliant ces trois hormones de la façon suivante :

- la thyroestimuline hormone provoque la sécrétion d'hormones thyroïdiennes dont le taux sanguin influence à son tour la libération de la stimuline hypophysaire par l'intermédiaire probable de l'hypothalamus et du TRF.
- Ce mécanisme fonctionne de telle manière que tout excès d'hormones thyroïdiennes circulantes provoque une baisse de la libération de TSH et tout appauvrissement du plasma en hormone thyroïdienne entraîne

FIGURE 17 a - énorme adénome avec dégénérescence kystique



FIGURE 17 b : après stimulation par la TSH la réapparition du lobe gauche permet le diagnostic d'adénome toxique.

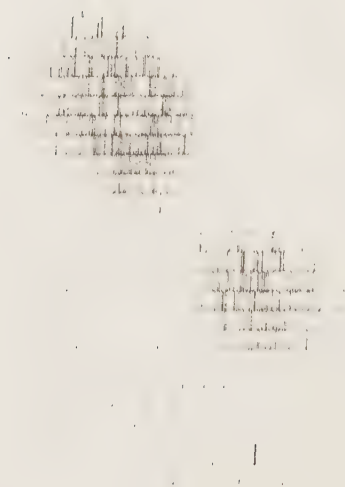


FIGURE 18 - Adénomes toxiques multiples

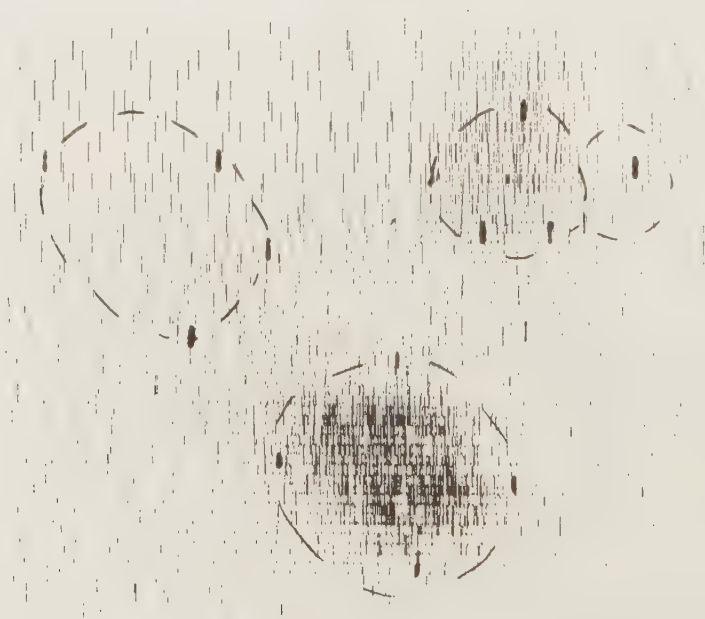


FIGURE 19 - Goitre multinodulaire avec 2 nodules chauds
et 2 nodules froids.

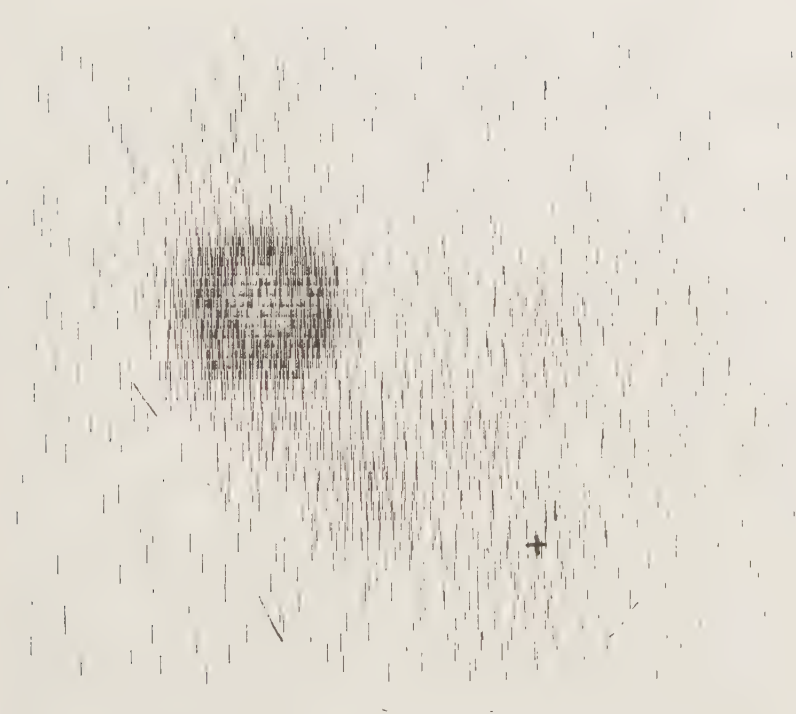


FIGURE 20 - Goitre à prolongement médiastinal,
présentant un adénome toxique du pôle su-
périeur du lobe gauche.

une évolution du taux de TSH. Le but du " feed-back " est de maintenir une hormonémie constante.

Deux types d'épreuves appelées dynamiques vont tester le fonctionnement de ce " feed-back ".

- A - Le test de freination de WERNER par administration de tri-iodothyronine.
- B - Le test de stimulation par production de la thyroestimuline endogène : test au Néomercazole.
- C - On peut également, et c'est particulièrement précieux pour le diagnostic des adénomes toxiques, faire une épreuve directe de stimulation du parenchyme thyroïdien par administration de TSH.

A - Test de freination par administration de T₃ : test de WERNER (114)

L'épreuve consiste à tester le mécanisme de " feed-back " négatif en élevant artificiellement l'hormonémie par un apport d'hormones thyroïdiennes.

1°) Technique.

- une première exploration thyroïdienne complète, par l'iode 131 est pratiquée (courbe de fixation, scintigraphie, taux d'hormones marquées).
- le malade est alors soumis à une cure de triiodothyronine à la dose de 100 à 150 μ g par jour pendant 5 à 10 jours.
- la fin de cure en nouvelle exploration isotopique est pratiquée.

2°) Résultats.

- chez le sujet normal le test est positif :
 - la courbe de fixation s'abaisse de plus de 20 % à la 24ème heure, ainsi que le taux d'hormones marquées.
 - l'image scintigraphique montre une diminution globale et homogène de l'imprégnation du tissu thyroïdien par l'iode marqué .

- chez l'hyperthyroïdien le test est négatif :

a) hyperthyroïdie : type maladie de Basedow.

- la courbe de fixation et les taux d'hormones marquées sont superposables avant et après administration de T_3
- l'image scintigraphique est inchangée.

b) hyperthyroïdie : type adénome toxique :

- les courbes de fixation et les taux d'hormones marquées sont également inchangés.
- quant à l'image scintigraphique :
 - α) si lors du premier examen on avait une image typique, elle demeure inchangée.
 - β) si lors du premier examen on avait une fixation plus ou moins importante du parenchyme entourant le nodule ; le deuxième examen fait ressortir l'adénome toxique qui seul n'a pas répondu à la freination (voir figure 3 a, 3 b, et 16 a, 16 b)

B - Test de stimulation par production de thyreostimuline endogène : Test au Neomercazole (86 - 58 - 109)

1°) Technique

Le principe en est le suivant :

Le néomercazole est un antithyroïdien de synthèse qui agit en plusieurs points de la synthèse hormonale, provoquant finalement une diminution du taux d'hormone circulante.

L'individu normal répond par une surproduction de T S H. Celle-ci, à la levée du blocage, c'est à dire à l'arrêt du néomercazole, trouve un corps thyroïde appauvri en iode d'où augmentation de la fixation.

La technique est comparable à celle de l'examen précédent : deux examens isotopiques: avant et après administration de néomercazole.

2°) Résultats.

- chez le sujet normal : il existe une augmentation de la fixation et du taux d'hormones marquées, avec une image scintigraphique inchangée en morphologie.
- chez l'hyperthyroïdien :
 - a) hyperthyroïdie type maladie de Basedow : il existe peu de modifications des résultats avant et après la prise de néomercazole.
 - b) hyperthyroïdie type adénome toxique : il existe peu de modifications de la courbe de fixation et du taux d'hormones marquées.
 - si lors du premier examen on avait une image typique, on assiste à une réimprégnation du parenchyme environnant.
 - si lors du premier examen, on avait un nodule isofixant, l'image reste inchangée.

C - Test de stimulation directe par injection de TSH : Test de QUERIDO (99).

C'est une technique souvent utilisée pour le diagnostic des adénomes toxiques.

Elle consiste encore une fois à pratiquer deux explorations thyroïdiennes isotopiques avant et après injection de TSH (en général 3 à 5 injections intra-musculaires de 10 unités Rowlands-Parkes).

Les résultats obtenus sont superposables à ceux du test au néomercazole (Figure 1a, 1 b, et 14 a et 14 b).

CHAPITRE II

RESULTATS PERSONNELS DU TEST RESINE DANS L'ADENOME TOXIQUE. ETUDE COMPARATIVE AVEC LA MALADIE DE BASEDOW

I - CHOIX DES OBSERVATIONS

Nous avons vu tout au long de notre première partie, la difficulté qui existe sur le plan clinique non seulement à poser le diagnostic d'adénome hypersécrétant mais aussi le diagnostic de toxicité de cet adénome, tant sont souvent minimes ou atypiques les signes de thyrotoxicose.

Dans ces conditions, nous avons choisi de délimiter les différents groupes que nous allons comparer uniquement sur des critères biologiques ; nous avons ainsi défini :

- 2 groupes d'hyperthyroïdies :
 - avec aspect d'angle de fuite de la courbe de fixation
 - avec aspect de plateau de la courbe de fixation.

à l'intérieur de ces deux groupes, nous n'avons gardé que les sujets dont l'image scintigraphique montrait une répartition homogène de l'iode au sein de l'ensemble du corps thyroïde.

Nous avons choisi ces deux groupes, car il est généralement admis que le premier correspond à une forme plus grave d'hyperthyroïdie que le second ; nous verrons d'ailleurs que nos résultats confirment cette opinion.

- 2 groupes d'adénomes toxiques :
 - avec une image scintigraphique de nodule autonome isolé inhibant totalement le parenchyme environnant appelé généralement image en " drapeau japonais ".
 - avec une image scintigraphique de nodule chaud laissant subsister une certaine fixation au sein du parenchyme environnant; nous l'appellerons adénome toxique avec ombre contro-latérale.

Nous aurions aimé prévoir un troisième groupe : les adénomes non freinateurs, mais non freinables, c'est-à-dire qui se révélaient scintigraphiquement après freination par la triiodothyronine. Malheureusement le nombre de cas dont nous disposons à ce jour dans cette catégorie ne pouvait pas conduire à des résultats statistiquement valables.

II - LE TEST RESINE DE BLANQUET - MEYNIEL

a - Technique

La technique est basée sur l'utilisation conjuguée de résines anioniques et cationiques et permet de séparer trois fractions iodées dans le plasma.

Elle peut se résumer ainsi :

Après administration de 25 μCi de ^{131}I Na, on prélève 10 ml de sang sur héparine à la vingt quatrième heure.

Par centrifugation, on sépare le plasma des hématies puis on prépare deux petites colonnes à chromatographie qui sont placées l'une au-dessus de l'autre.

- La colonne supérieure contient 1,5 ml de résine cationique Dowex 50 X 2 (200 - 400 mesh) sous forme H^+
- La colonne inférieure renferme 1,5 ml de résine anionique Dowex 1 X 2 (200 - 400 mesh) sous forme CL^- ou OH^- .

2 ml de plasma hépariné sont versés sur la colonne supérieure après détermination de leur activité au cristal creux I^{131}Na (TL). Le plasma s'écoule à travers les

deux colonnes et le filtrat est recueilli dans des tubes à hémolyse. Après filtration des 2 ml de plasma hépariné on réalise une élution du système de colonnes catio-anioniques par 15 à 20 ml de Na CL à 9 g/l.

Après élution, la radioactivité se trouve répartie en trois fractions :

- une fraction fixée sur la résine anionique Dowex 1 X 2
- une fraction fixée sur la résine cationique Dowex 50 X 2.
- une fraction, plus réduite, dans le filtrat.

La fraction fixée sur la résine anionique Dowex 1 X 2 correspond à l'iode minéral radioactif du plasma ; c'est la fraction F₁.

La fraction fixée sur la résine cationique Dowex 50 X 2 correspond à la T₄ et à la T₃ libres, ainsi qu'à la T₄ et à la T₃ liées aux protéines plasmatiques vectrices des hormones (TBP). Lorsqu'il existe, exceptionnellement, des iodotyrosines libres, elles demeurent également fixées sur cette résine, cette fraction correspond donc essentiellement aux hormones iodées, c'est la fraction F₃.

La fraction retrouvée dans le filtrat est formée de grosses molécules de peptides iodés. Les molécules iodées constitutives de ces peptides, peuvent être libérées par hydrolyse enzymatique ; la chromatographie met alors en évidence de la MIT, de la DIT, des traces de T₄ et T₃, des substances de nature peptidique, c'est la fraction F₂.

En résumé on sépare trois fractions :

- La fraction F₁ correspondant à l'iode minéral.
- La fraction F₂ correspondant à des protéines iodées.
- La fraction F₃ comprenant les hormones iodées T₄ et T₃ et les tyrosines.

Etant données les faibles activités mises en jeu, les techniques de détection de la radioactivité revêtent une importance primordiale.

Si l'on utilise seulement 1,5 ml de résine, une mesure directe de l'activité au cristal puits (Na Tl) est réalisable. Il suffit de mesurer d'une part, l'activité totale du plasma (P) avant passage sur résine et de déterminer par ailleurs l'activité des fractions F₁ (iodures) et F₃ (iodothyronines). On peut obtenir F₂ (peptide iodé) par différence, en effet :

$$P = F_1 + F_2 + F_3$$

Une telle simplification est valable à 5 % près si l'on prend soin de respecter une géométrie correcte.

b - Expression des résultats

Deux modes d'expression sont utilisables :

- 1) ramener à 100 l'activité totale des 2 ml de plasma, et exprimer chaque fraction en pourcentage de la radioactivité totale.
- 2) ramener à 100 l'activité totale ingérée par le malade et exprimer la radioactivité des 2 ml de plasma et celle des différentes fractions en pourcentage de cette activité ingérée. Nous avons adopté le premier mode d'expression :

Chez l'adulte normal on obtient :

$$F_1 = 60 - 80$$

$$F_2 = 0 - 10$$

$$F_3 = 10 - 30$$

III - RESULTATS EXPERIMENTAUX

Nous avons groupé dans un tableau les valeurs moyennes des trois fractions iodées plasmatiques obtenues pour les quatre groupes de sujets étudiés (tableau n° 1). De ce tableau on peut tirer les conclusions suivantes quant aux pourcentages d'iode organique marquée.

A - ASPECT QUANTITATIF :

C'est sur le taux d'hormones iodées (fraction F₃) que porte les différences enregistrées.

TAB LEAU I

groupes étudiés \ fractions plasmatiques	F ₁	F ₂	F ₃	Nombre de cas
Groupe a Basedow + angle de fuite	13	3	84	68
Groupe b Basedow + plateau	20	4	76	102
Groupe c AT - drapeau japonais	31	4	65	85
Groupe d AT + ombre contro-latérale	39	4	57	77

Valeurs moyennes des fractions iodées plas-
matiques après séparation sur résines échangeuses d'ions.

- 1 - le taux d'hormone marquée est très nettement supérieur à la normale dans les quatre groupes (rapelons que normalement F_3 est compris entre 20 et 30 %).
- 2 - le taux d'hormone marquée très élevé dans le groupe a diminué très progressivement et très régulièrement dans le sens a $\searrow$ b $\searrow$ c $\searrow$ d.

On peut donc en conclure que :

- Les adénomes toxiques dans leur ensemble provoquent une hyperhormonémie moins importante que les hyperthyroïdies diffuses.
- Les nodules avec ombre contro-latérale représentent bien un stade moins toxique que l'adénome hypersécrétant isolé.

Nous reviendrons un peu plus loin au cours d'une analyse statistique sur la validité de ces résultats.

B - ASPECT QUALITATIF

- 1 - La fraction F_2 du test résine représente nous l'avons vu les protéines iodées. Cette fraction est identique pour les quatre groupes; elle est d'ailleurs dans les limites de la normale. (tableau n° 1)
- 2) Nous savons que la fraction F_3 , si elle est constituée en très grande partie de Thyroxine, retient également lorsqu'ils existent dans le plasma étudié la triiodothyronine et les tyrosines.

Il serait particulièrement intéressant de pouvoir effectuer une nouvelle séparation de ces trois fractions.

- a) il est malheureusement impossible de séparer la thyroxine de la triiodothyronine au cours du test résine. (il n'existe d'ailleurs à l'heure actuelle aucune autre méthode, applicable en routine, du dosage de la triiodothyronine.
- b) pour séparer les tyrosines (MIT et DIT) de la thyroxine, nous avons utilisé la technique suivante :

Après séparation sur résines et comptage de chaque fraction, la fraction F₃ est réélue par une solution tampon à pH 4,5 (Ac formique 30 0/00 -, NH₄ OH à 25 % : 53 0/00 ; acétone 200 0/00, eau distillée q.s.p. 1000 ml).

La thyroxine reste sur la résine

Les tyrosines sont éluées.

La radioactivité de chaque fraction est comptée et exprimée en pourcentage de la radioactivité totale du plasma.

Nous n'avons au cours de cette étude jamais retrouvé de tyrosines en quantité statistiquement significative.

En conclusion nous pouvons dire qu'il n'existe, dans le sang circulant des sujets porteurs d'adénome toxique ni protéines iodées anormales, ni tyrosines en quantité significative. La proportion T₃ / T₄ sera lorsqu'on le pourra certainement très intéressante à étudier.

IV - ETUDE STATISTIQUE

A - TERMINOLOGIE

L'étude se fait sur les 4 groupes suivants :

- Basedow avec angle de fuite : groupe a
- Basedow avec courbe en plateau : groupe b
- Adénome toxique avec image en drapeau japonais : groupe c.
- Adénome toxique avec ombre contro-latérale : groupe d.

On appellera par ailleurs :

- le nombre de groupe = K (soit K = 4)
- la variable F₃ = X (soit, appliquée à chaque groupe X_a, X_b, X_c, X_d).

Nous avons choisi comme élément de comparaison la valeur, exprimée en pourcentage de la radioactivité totale, de la fraction F₃ du test résine.

- La moyenne de $F_3 = \bar{X}$ (soit appliquée à chaque groupe $\bar{X}_a, \bar{X}_b, \bar{X}_c, \bar{X}_d.$)
- Le nombre d'éléments dans un groupe = n (soit n_a, n_b, n_c, n_d) et nous aurons :

$$\begin{aligned} n_a &= 68 \\ n_b &= 102 \\ n_c &= 85 \\ n_d &= 77 \end{aligned}$$

B - PARAMETRES DE DISTRIBUTIONS

1 - Méthode de calcul

- a) Ecart type : paramètre essentiel de dispersion, l'écart type s vaut :

$$s = \sqrt{\frac{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}}{n - 1}}$$

- b) Coefficient de variation : ce coefficient représente l'erreur aléatoire relative, nous aurons :

$$v = \frac{s}{\bar{X}}$$

- c) Erreur type : sm , ce paramètre est nécessaire pour déterminer l'intervalle de confiance; nous aurons :

$$sm = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

- d) Intervalle de confiance d'une moyenne :

Soit $\bar{X}$ la moyenne d'un échantillon donné (par exemple les adénomes toxiques en drapeau japonais dans notre expérimentation) nous nous proposons de déterminer la probabilité que nous avons de faire une hypothèse juste en estimant que la véritable moyenne de la population correspondante est comprise dans un certain intervalle (qui est justement l'intervalle de confiance cherché).

Nous aurons :

$$\int \left[\mu \in (\bar{X} \pm t_{0,05} \cdot sm) \right] = 0,95 = 95 \%.$$

ce qui se lit : la probabilité $\int$ de faire une hypothèse juste en estimant que la vraie moyenne μ est comprise dans l'intervalle $\bar{X} \pm t_{0,05} \cdot sm$ est de 95 %. t est la variable de STUDENT dépendant du seuil de confiance choisi et du nombre ν de degré de liberté. Cette variable est donnée par des tables.

2 - Résultats :

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau n° 2.

3 - Conclusions

1 - Les intervalles de confiance sont dans l'ensemble très étroits, et nous ne notons un chevauchement qu'entre les deux derniers groupes, c'est-à-dire les deux groupes d'adénomes toxiques.

2 - Les écarts-types pour chaque groupe sont par contre très importants, ainsi bien entendu, que les coefficients de variations.

C - ANALYSE DE VARIANCE

1 - Méthode de calcul

a) Terme de correction

$$C = \frac{(\sum X)^2}{\sum n}$$

représente la somme de toutes les données de tous les groupes.

TABLEAU N° 2

Paramètres Groupes	n	ΣX	$\bar{X}$	s	v	sm	$t^p_{0,05}$	$\bar{X} - t_{0,05} sm$ $\bar{X} + t_{0,05} sm$
Basedow angle de fuite groupe a	68	57,22	0,84	0,1049	12 %	0,0127	1.9961	0,82 - 0,86
Basedow courbe en plateau groupe b	102	77,12	0,76	0,1425	19 %	0,0141	1.9838	0,73 - 0,79
Adénome toxique Drapeau japonais groupe c	85	55,55	0,65	0,2076	32 %	0,0225	1,9886	0,61 - 0,69
Adénome toxique Ombre contro-latérale groupe d	77	43,63	0,57	0,2596	45 %	0,0295	1.9917	0,51 - 0,63

Paramètres de distribution pour les différents groupes.

De même n représente le nombre total des données.

b) Variation totale et degrés de liberté. qui lui sont attachés :

α - variation totale

$$\Sigma x_T^2 = \Sigma X^2 - C$$

Σx_T^2 représente " la somme des carrés " pour la variation totale et se calcule à partir de ΣX^2 somme des carrés des données et C terme de correction.

β) degrés de liberté attachés à la variation totale :

$$\nu_T = \Sigma n - 1$$

ν_T est donc le nombre total des données moins une.

c) Variation systématique et degrés de liberté qui lui sont attachés

α - variation systématique

$$\Sigma x_S^2 = \frac{(\Sigma X_a)^2}{n_a} + \frac{(\Sigma X_b)^2}{n_b} + \frac{(\Sigma X_c)^2}{n_c} + \frac{(\Sigma X_d)^2}{n_d} - C$$

Σx_S^2 représente la " somme des carrés pour la variation systématique (différences entre groupes qui ne peuvent être mises sur le compte du hasard) et se calcule à partir de ΣX_a somme des n_a , données du premier groupe, ΣX_b somme des n_b , données du second groupe, ΣX_c somme des n_c , données du troisième groupe, ΣX_d somme des n_d , données du quatrième et dernier groupe et C terme de correction.

β - Degrés de liberté attachés à la variation systématique.

$$v_S = K - 1$$

v_S est le nombre de groupes moins un

d - Variation aléatoire et degrés de liberté qui lui sont attachés.

α - Variation aléatoire .

$$\Sigma x_A^2 = \Sigma x_T^2 - \Sigma x_S^2$$

Σx_A^2 représente la " somme des carrés " pour la variation aléatoire (différences entre groupes qui peuvent être mises sur le compte du hasard) et se calcule par différence entre Σx_T^2 et Σx_S^2

β - Degrés de liberté attachés à la variation aléatoire.

$$v_A = v_T - v_S$$

e - Rapport de variance F.

$$F = \frac{\frac{\Sigma x_S^2}{v_S}}{\frac{\Sigma x_A^2}{v_A}}$$

La valeur théorique F dépend du seuil de confiance choisi et des degrés de liberté du numérateur et du dénominateur ; cette valeur est donnée par des tables. Si la valeur calculée est supérieure à la valeur tabulée, il y a différence significative (seuil 5 %) ou hautement significative (seuil 1 %).

2 - Résultats.

- Terme de correction : $C = 164,2518$
- Variation totale : $\sum x_T^2 = 14,7778$
 $\nu_T = 331$
- Variation systématique : $\sum x_S^2 = 3,2313$
 $\nu_S = 3$
- Variation aléatoire : $\sum x_A^2 = 11,5465$
 $\nu_A = 328$
- Rapport de variance :
 - F calculé = 30,5994
 - F tabulé 5 % = 2,63
 - F tabulé 1 % = 3,85

3 - Conclusions.

Les différences sont hautement significatives entre ces quatre groupes, puisque les F calculés sont bien supérieurs aux F tabulés. Mais cette analyse de variance nous apprend seulement que tous ces groupes ne sont pas équivalents sans nous dire lesquels diffèrent. Cela nous conduit à pratiquer une comparaison orthogonale où seront opposés :

- l'ensemble des maladies de Basedow (groupe a + b) à l'ensemble des adénomes toxiques (groupe c + d).
- les maladies de Basedow avec angle de fuite (groupe a) aux maladies de Basedow avec courbe en plateau (groupe b).
- les adénomes toxiques avec image en drapeau japonais (groupe c) aux adénomes toxiques avec ombre contre-latérale (groupe d).

D - COMPARAISON ORTHOGONALE.

1 - Méthode de calcul.

a) Les comparaisons seront les suivantes :

Groupes Comparaisons	Basedow avec angle de fuite	Basedow avec plateau	Adénome toxique image en drapeau japonais	Adénome toxique avec ombre contro- latérale
$\alpha: a + b / c + d$	- 1	- 1	+ 1	+ 1
$\beta: a / b$	- 1	+ 1	0	0
$\gamma: c / d$	0	0	- 1	+ 1

b) " Somme des carrés " et nombre de degrés de liberté attachés à chacune des comparaisons.

1) Comparaison α :

$$\Sigma x_{\alpha}^2 = \frac{(\Sigma Xa + \Sigma Xb)^2}{na + nb} + \frac{(\Sigma Xc + \Sigma Xd)^2}{nc + nd} - \frac{(\Sigma Xa + \Sigma Xb + \Sigma Xc + \Sigma Xd)^2}{na + nb + nc + nd}$$

$\nu_{\alpha} = 1$ (puisqu'il s'agit de la comparaison entre deux sous-ensembles).

2) Comparaison β :

$$\Sigma x_{\beta}^2 = \frac{(\Sigma Xa)^2}{na} + \frac{(\Sigma Xb)^2}{nb} - \frac{(\Sigma Xa + \Sigma Xb)^2}{na + nb}$$

$$\nu_{\beta} = 1 \text{ (idem)}$$

3) Comparaison γ .

$$\Sigma x_{\gamma}^2 = \frac{(\Sigma X_c)^2}{nc} + \frac{(\Sigma X_d)^2}{nd} - \frac{(\Sigma X_c + \Sigma X_d)^2}{nc + nd}$$

$$v_{\gamma} = 1 \text{ (idem)}$$

4) Vérification .

On doit avoir :

$$\Sigma x_{\alpha}^2 + \Sigma x_{\beta}^2 + \Sigma x_{\gamma}^2 = \Sigma x_S^2$$

où Σx_S^2 est la " somme des carrés " pour la variation systématique, somme déjà calculée dans l'analyse de variance et qui se trouve ici décomposée en trois.

C - RAPPORT DE VARIANCE ATTACHE A CHACUNE DES COMPARAISONS.1) Comparaison α .

$$F_{\alpha} = \frac{\frac{\Sigma x_{\alpha}^2}{v_{\alpha}}}{\frac{\Sigma x_A^2}{v_A}}$$

où Σx_A^2 est la " somme des carrés " pour la variation aléatoire, somme déjà calculée dans l'analyse de variance.

2) Comparaison β .

$$F_{\beta} = \frac{\frac{\Sigma x_{\beta}^2}{v_{\beta}}}{\frac{\Sigma x_A^2}{v_A}}$$

3) Comparaison γ .

$$F_{\gamma} = \frac{\frac{\sum x_{\gamma}^2}{\nu_{\gamma}}}{\frac{\sum x_A^2}{\nu_A}}$$

Les valeurs calculées pour les F seront comparées aux valeurs tabulées et nous en déduirons, si les différences entre les sous-ensembles opposés sont significatives ou non.

2 - Résultats.

$$- \sum x_{\alpha}^2 = 2,6286$$

$$- \sum x_{\beta}^2 = 0,2975$$

$$- \sum x_{\gamma}^2 = 0,3052$$

$$- F_{\alpha} = 74,7$$

$$- F_{\beta} = 8,5$$

$$- F_{\gamma} = 8,7$$

$$- F \text{ tabulé } 5 \% = 3,87$$

$$- F \text{ tabulé } 1 \% = 6,72$$

3 - Conclusions.

Les différences sont donc significatives à 1 % pour tous les groupes étudiés.

E - CONCLUSIONS GENERALES.

Il existe une différence significative à 1 % entre tous les groupes ; mais ceci avec des variations individuelles importantes (coefficient de variation) qui entraînent un chevauchement notable pour les valeurs extrêmes des différents groupes.

Bien que le degré d'hypersécrétion de ces diverses affections paraissent particulier pour chaque groupe, il serait dangereux, dans l'utilisation de ces résultats pour étayer un diagnostic, de négliger l'importance des variations individuelles des valeurs de F3 ; car si ces variations touchent un nombre très limité de sujets, elles peuvent être en valeur très importantes.

CONCLUSIONS GENERALES

Notre travail est consacré à l'étude clinique et biologique de l'adénome toxique thyroïdien et plus spécialement à l'étude du test-résine de BLANQUET et MEYNIEL. Les résultats obtenus par cette méthode sont comparés aux valeurs obtenues dans les hyperthyroïdies.

La première partie de notre thèse est une étude clinique de l'adénome toxique et nous avons successivement envisagé :

- dans le premier chapitre sous forme d'historique, les différents travaux qui ont conduit à considérer l'adénome toxique comme une variété singulière et authentique d'hyperthyroïdie.
- dans le deuxième chapitre, les aspects cliniques que peuvent prendre les adénomes toxiques, et nous avons vu qu'ils sont multiples et souvent très atypiques.
- dans le troisième chapitre, l'aspect anatomo-pathologique des adénomes toxiques.
- dans le quatrième chapitre, la physiopathologie de cette affection et nous avons tenté d'en définir les limites nosologiques.
- enfin, au cours du cinquième chapitre, les différentes possibilités thérapeutiques et les résultats qu'on peut en attendre.

La deuxième partie de notre thèse porte sur l'exploration biologique des hyperthyroïdies et plus spécialement l'adénome toxique.

Le premier chapitre traite des différentes méthodes d'exploration d'une thyrotoxicose ; méthodes que nous avons classé selon l'étape biologique qu'elles explorent, en :

- exploration fonctionnelle de la thyrotoxicose
- appréciation de l'hormonémie
- exploration du fonctionnement thyroïdien
- étude de la sécrétion des hormones thyroïdiennes
- étude du mécanisme de feed-back neuro-hormonal.

Le deuxième chapitre concerne nos résultats expérimentaux. Nous avons étudié selon la méthode de BLANQUET - MEYNIEL la cinétique de formation d'hormones thyroïdiennes après absorption d'une dose traceuse d'Iode₁₃₁. Notre étude a porté sur

- 68 cas de maladie de Basedow avec angle de fuite.
- 102 cas de maladie de Basedow avec courbe en plateau.
- 85 cas d'adénome toxique avec image en drapeau japonais.
- 77 cas d'adénome toxique avec ombre contro-latérale.

Nous avons comparé les valeurs obtenues pour chaque groupe pour les fractions organiques marquées et nous avons pu en tirer les conclusions suivantes :

- quantitativement : les adénomes toxiques dans leur ensemble provoquent une hyperhormonémie moins marquée que les maladies de Basedow. Par ailleurs les nodules chauds avec ombre contro-latérale représentent bien un stade moins toxique que l'adénome hypersécrétant isolé.

- qualitativement : on ne retrouve pas de différences qualitatives spécifiques dans les adénomes toxiques.

Nous avons terminé notre travail par une étude statistique portant sur la valeur de la fraction hormonale marquée et nous en avons conclu que les valeurs moyennes de cette fraction hormonale présentent des différences significatives à 1 % pour les quatre groupes étudiés.

Vu, le 29 Mai 1970

Le Président de Thèse

G. MEYNIEL

Vu, le 30 Mai 1970

Le Doyen

G. MEYNIEL

Vu et Permis d'Imprimer

N° M 27/70

le 12 Juin 1970

Le Doyen

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

A - PREMIERE PARTIE -

- 1 - AZERAD E.f - Etude clinique de l'hyperthyroïdie.
Ency. Med. chir. glandes endoc., 10.004 A¹⁰.
- 2 - BASEDOW - Exophtalmus durch hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle Wchnschr g. d. ges Heilk. 1840 - 6 - 197.
- 3 - BERGER J. - YANEVA H. - LUMBOSO P. - VALLEE G.
Etude autoradiographique de 18 adenomes toxiques de la thyroïde. Ann d'endocrino - 1966, 27, 139 -
- 4 - BOOTHY W.M. - Adenoma of the thyroid with hyperthyroidism (Thyrotoxic adenoma). History of the recognition of this disease as a clinical entity. A study of the symptomatology with basal metabolic rates. Endocrinology. 1921 - 5 - 1.
- 5 - CALMETTES C. - Etude anatomo-pathologique de 260 cas d'adénomes toxiques. Arch. d'Ana - Patho. 1968 - 16 - 59.
- 6 - COPE O. - RAWSON RW. - MAC-ARTHUR JW. - The hyperfunctioning single adenoma of the thyroid. Surgery, gynec obstet. 1947 - 84 - 415.
- 7 - DECOURT J. - De. CENIVAL - LE BALLE JC. - LOUCHART J. - Les circonstances d'apparition des syndromes basedowiens. Sem. Hop. 1960 - 36 - 2483.

- 8 - DECOURT J. - DE-GENNES JL. et JUNGERS P. -
Difficultés diagnostics d'un adénome thyroïdien.
Revue Franç. d'endoc. 1961 - 2 - 381 -
- 9 - DECOURT J. - GUERIN R.A. - GUERIN M. Th. - SAUCIER
C. - MICHARD JP. - Sur l'étude de la fonction thyroi-
dienne par l'iode radio-actif. Press. Med. 1958 -
66 - 1723.
- 10 - DECOURT J. - SÀVOIE JC. - DE-GENNES JL. -
JUNGERS P. - L'adénome thyroïdien toxique à la lumi-
ère des explorations par l'iode radioactif. Sem. Hôp.
Paris. 1962 - 58 - 3323.
- 11 - DE-GENNES JL. Les adénomes toxiques thyroïdiens.
Rev. du pratic. 1963 - 13 - 2379.
- 12 - DEWEY et BRISCARD J. - Relation entre hyperthyroi-
dism et hypertension. Ann. Surg. 1942 - 1 - 115.
- 13 - DOBYNS B.M. - LENNON B. - A study of the histopa-
thology and physiologic function of thyroid tumors
using radio-active iodine and radio-autography.
J. Clin. Endoc. métab. 1948 - 8 - 732.
- 14 - GILBERT-DREYFUS- Les adénomes toxiques atypiques.
Jour. endoc. de la pitié. 1962 - 1 -
- 15 - GILBERT-DREYFUS- L'adénome thyroïdien toxique. Gaz
Hop. 1963 - 135 - n° spec 805.
- 16 - GOROWSKI T. - CHOMICKI O. - Diagnosis of non toxic
"warm" thyroid nodules independant of T S H.
J. Clin endo. métab. 1962 - 22 - 1267 -
- 17 - GRAVES R.J.- Lectures - Lectures XII. M.S.J. 1835, 7.
- 18 - GREENFIELD WS. - Some diseases of the thyroid gland.
lancet. 1893 - 1493 - 1497; 1553 - 1555.
- 19 - HAMILTON JG. - SOLEY MH. - Studies in iodine meta-
bolism by the use of a new radio-active isotope of
iodine. Amer. J. physiol - 1939 - 127 - 557.
- 20 - HAMILTON J.G. - SOLEY M.H. - EICHORN K.B. -
Deposition of radioactive iodine in human thyroid
tissue. Univ. California Pub. pharmac. 1940 -
I - 1309 -
- 21 - JUNGERS P. Contribution à l'étude de l'adénome toxique
thyroïdien. Thèse doctorat Médecine. Paris - 1961.
- 22 - KENDALL E.C. - Studies of the active constituent in
cristalline form of the thyroid. Trans. Ass. Amer.
physicians. 1916 - 31 - 134.

- 23 - KENDALL E.C. - Isolation of the iodine compound which occurs in the thyroid. J. Bio. Chem. (Balt). 1919; 39 - 125.
- 24 - MARINE D. - Etiology and prevention of simple goitre. Medecine - 1924 - 3 - 1453.
- 25 - PARRY C.H. - Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitations of the heart. Coll from the unpublished medical writings - 1825 - 11 - 111.
- 26 - PAZIANOS A.G. BENUA R. - RAY B.S. - PEARSON O.H. - Persistent thyroid function following hypophysectomy. J. Clin. endoc. 1960 - 20 - 1051 -
- 27 - PITT-RIVERS - HUBLE et HOATHER - A chromatographic study of thyroïdal iodine metabolism in non-toxic nodular goitre. J. Clin. endoc. 1957 - 17 - 1313.
- 28 - PLUMMER H.S. - Discussion following paper by Marine. The anatomic and physiologic effects of iodine on the thyroid gland of exophthalmic goiter. Amer. J. Med.
- 29 - PLUMMER H.S. - The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. Amer J. Med. Sci. 1913 - 146 - 790-796.
- 30 - PLUMMER H.S. - The clinical and pathological relationship of hyperplastic and non hyperplastic goiter. Am. J.. Ass (Chicago) 1912 - 59 - 325.
- 31 - PLUMMER H.S. - The function of the thyroid normal and abnormal. Trans - Ass. Am. phys. 1916 - 31. 126.
- 32 - PLUMMER H.S. - Classification of goiters. Med Rec. (N. Y.) 1919. 95 - 1074.
- 33 - PLUMMER H.S. - Symposium on goiter. Thyroid disease. Med. Rec. (N. Y.) 1919 - 96 - 780.
- 34 - PLUMMER H.S. - The function of thyroid gland containing adenomatous tissue. Trans- Ass. Amer. Phys. 1928 - 43 - 159.
- 35 - REINHOFF W. F.Jr. - The histological changes brought about in cases of exophthalmic goiter by the administration of iodine. Bull- Johns. Hopkins Hosp. 1925 - 37 - 285.

- 36 - REINHOFF W.F.Jr. Involutional or regressive changes in the thyroid gland in cases of exophthalmic goiter. Arch. Surg. 1926 - 13 - 391.
 - 37 - REINHOFF W.F.Jr. - Relation of hyperthyroidism to benign tumors of the thyroid gland. Arch. Surg. 1928 , 16 - 79.
 - 38 - SAVOIE J.C. - Etude clinique et biologique de 43 cas d'adénome toxique thyroïdien. Rev. Franç. d'études cliniques et biol. 1961 - 6 - 263.
 - 39 - SKILLERN P.G. - Mc. CULLAGH E.P. and CLAMEN N. Radioiodine in diagnosis and therapy of hyperthyroidism. Arch. of int. Med. 1962 - 110 - 888.
 - 40 - SPERBER G. - Contribution à l'étude de l'adénome toxique. Thèse Med. Lyon - 1968.
 - 41 - VAGUE J. - SIMONIN A. - ALLAND R. - LIEUTAUD R. - MILLER G. - HARTEY M. -
Le nodule thyroïdien sécrétant autonome au stade isofixant non inhibiteur. Ann. endoc. 1967 - 28 - 344.
 - 42 - WEIL B. - Adénome toxique thyroïdien. Rev. de Med.. 1963 - 2 - 99.
 - 43 - WERNER S.C. - The thyroid - New-York - 1955 -436.
 - 44 - WERNER S.C. - ROW W. - RADICHEVICH I. -
Non toxic nodular goiter with formation and release of a compound with the chromatographic mobility characteristics of triiodothyronine. J. Clin. endoc. 1960 - 20 - 1373.
 - 45 - WILSON L.B. - The pathological changes in the thyroid gland as related to the varying symptoms in Graves disease, based on the pathological findings in 294 cases. Am. J. Med. sc. 1908 - 136 - 851.
 - 46 - WILSON L.B. - The pathology of the thyroid gland in exophthalmic goiter.
Amer.J. Med. Sc. - 1913 - 146 - 781.
-

B - DEUXIEME PARTIE.

- 47 - Mc ADAMS, G.B. and REINFRANK, R. F. - Resin sponge modification of the $I^{131} T_3$ test.
J Nuclear Med., 1964, 5, 112
- 48 - AMBERT, J. P. - Contribution du dosage de l'iode hormonal sérique extractible au butanol.
Thèse Médecine, Paris, 1960.
- 49 - ANGER, H.O., VAN DYKE D.C., GOTTSCHALK, A., YANO, Y., SCHER; L.R. - The scintillation camera in diagnostic and research nucleonics, 1965, 23, 57.
- 50 - AZERAD - Métabolisme de l'iode.
Cahiers du Coll. Méd. Hôp. Paris, 1960, 2, 65-68.
- 51 - BARKER, S.B., HUMPHREY, M.J. et SOLEY, M.H. - The clinical determination of P.B.I.
J. Clin. Investigation, 1951, 30, 55.
- 52 - BERSON, S.A., YALOW R.S. - Quantitative aspects of iodine metabolism. The exchangeable organic iodine pool and the rates of thyroidal secretion, perypherial degradation and fecal excretion of endogenously synthesized organically bound iodine.
J. Clin. Invest., 1954, 33, 1533.
- 53 - BLANQUET, P., MEYNIEL, G., BERGER, J.A., CROI-ZET, M. - Mise en évidence dans le plasma sanguin de nouvelles substances organiques iodées.
C.R. Acad. Sc., 1964, 259, 476.

- 54 - BLANQUET, P., MEYNIEL, G., BERGER, J. A., CROIZET, M. -
Nature et action physiologique d'une nouvelle substance organique iodée le tyrosyl-tyrosine tetraiodé.
C.R. Acad. Sc., 1964, 259, 671.
- 55 - BLANQUET, P., MEYNIEL, G. et SAVOIE, J. Cl. -
Résines échangeuses d'ions et métabolisme thyroïdien.
C.R. Acad. Sc., 1960, 250, 217.
- 56 - BLOCK H. J., WERNER S. C. et MANDL R. H. - A method for the investigation of the distribution of radioiodine in the serum after small tests doses of I 131.
Arch. Biochim. Biophys., 1958, 73, 9.
- 57 - BRAASH, J. W., FLOCK, E. V., ALBERT, A. -
A quantitative method for the separation of the iodinated amino acids of thyroid tissue.
Endocr., 1954, 55, 768.
- 58 - BRICAIRE, COURJARET, De FOSSEY, BAILLET et JOLY - Intérêt d'un antithyroidien dérivé de l'imidazole dans l'exploration fonctionnelle du couple hypophyso-thyroidien (test au Neomercazole).
Ann. Endoc., 1964, 25, 40.
- 59 - CHOLLET, Ph. - A propos du transport sanguin des hormones thyroïdiennes.
Thèse Médecine, 1969, Clermont-Ferrand.
- 60 - CHRISTENSEN, L. K. - A method for the determination of free, non protein-bound thyroxine in serum.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1959, 11, 326.
- 61 - CLARK De, MOE, R. H., ADAMS E. E. - The rate of conversion of administrated inorganic radioactive iodine into protein bound of plasma as an aid in the evaluation of thyroid function.
Surgery, 1949, 26, 31.
- 62 - EKINS, R. P. - The estimation of Thyroxine in human plasma by an electrophoretic technique.
Clin. Chim. Acta., 1960, 5, 453.
- 63 - FAUVERT, R., LOVERDO, A. et BESSON, R. - La mesure du taux de captation de l'Iode 127 dans l'exploration de la fonction thyroïdienne.
Actes de la 2ème Conférence Internationale sur l'utilisation de l'énergie atomique à des fins pacifiques, 1958, X, 267.

- 64 - FOGEL, R. L., EPSTEIN, J. A., STOPAK, J. H. et KUPPERMAN, H. S. - Achilles tendon reflex test photomograph as a measure of thyroid function. New-York, J. Med., 1962, 62, 1159.
- 65 - FRASER, R., HOBSON, Q. J. G., ARNOTT, D. G. et EMERY, E. W. - The urinary excretion of radioiodine as a clinical test of thyroid function. Quart. J. Med., 1953, 22, 99.
- 66 - GENNES, L. (de) BRICAIRE, H., BAILLET, J. et DESCHAMPS, H. - Etude du réflexe achilléen, enregistrement kinésimétrique, sa valeur dans l'étude de la fonction thyroïdienne. Ann. Endocr., Paris, 1960, 21, 683.
- 67 - GENNES, L. (de) et DESCHAMPS, H. - Réflexogramme achilléen, test de la fonction thyroïdienne. Press. Médicale, 1961, 69, 1543.
- 68 - GENNES, L. (de) et DESCHAMPS, H. - Le réflexogramme achilléen (nouveau test de la fonction thyroïdienne). Vie Méd. Paris, 1962, 43, 15-16.
- 69 - GENNES, J. L. (de), LANDAT, P., BAILLET, J., BRICAIRE, H., GENNES, L. (De). - Etude de la dégradation de la thyroxine radioactive dans différents états endocriniens. Ann. Endo., 1959, 20, 466.
- 70 - GENNES, J. L. (de), et TRUFFERT, J. - Les tests isotopique de $1/2$ vie radio-thyroxine et de fixation globulaire in vitro de la triiodothyronine marquée. Bull. Sté. Méd. Hôp. Paris, 1963, 144, 733.
- 71 - GILSON, W. E. - Achilles reflex recording with a simple photomograph. New. England. J. Med., 1959, 260, 1027.
- 72 - GOLDBERG, M. - Comparative study of the adrenergic potentiating properties of various thyroid analogs in man. J. Clin. Endo., 1962, 22, 889.
- 73 - HAMOLSKY, M. W., STEIN, M., -and FREEDBERG, A. S. - The thyroid hormone. Plasma protein complex in man. II. A new in vitro method for study of "Uptake" of labelled hormonal components by human erythrocytes. J. Clin. Endoc., 1957, 17, 33.

- 74 - INGBAR, S.H. et FREINKEL, N. - Simultaneous estimation of rates of thyroxine degradation and thyroid hormone synthesis.
J. Clin. Invest., 1955, 34, 808.
- 75 - INGBAR, S.H., FREINKEL, N. - Studies on thyroid function and the peripheral metabolism of I 131. Labelled thyroxin in patients with treated graves diseases.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 1603.
- 76 - JOSEPH, R., CANLORBE, P., JOB, J.C. - Les hypothyroïdies par troubles congénitaux de l'hormonogénèse.
XVIIIe Congrès de l'Ass. Pédiatres Langue française, 1961, 1, 158.
- 77 - JOURDE, H. - L'apport des résines échangeuses d'ions dans l'exploration fonctionnelle de l'hormonogénèse thyroïdienne, étude expérimentale et statistique.
Thèse Médecine, 1963, Clermont-Fd.
- 78 - KAPLAN, B.C. - A simple method for the determination of serum thyroxine, a talk presented before the bioanalysis section.
Amer. Ass. for the adv. of Sc., 1966, 133ème Meetings.
- 79 - KENNEDY, J.A. and ABELSON, D.M. - Determination of serum thyroxine using a resin sponge technique.
J. Clin. Path., 1967, 20, 89.
- 80 - KISSEL, P., HARTEMANN, I., DUC, M. - Le réflexogramme achilléen dans les dysthyroïdies et dans les troubles du métabolisme électrolytique.
Press. Med., 1964, 72, 2201.
- 81 - KISSEL, P., HARTEMANN, P., DUC, M. - Les syndromes myo-thyroidiens.
Masson, 1, 1965, 61-82.
- 82 - LAWSON, J.D. - The free Achilles reflex in hypothyroidism and hyperthyroidism.
New Engl. J. Medecine, 1958, 239, 761-764.
- 83 - LAWSON, J.D. - The free achilles reflex as an aid in the diagnosis of thyroid disfunction.
U.S. Armed Forces Med. J., 1959, 10, 16-21.

- 84 - LELONG M., VALLEE, G., CANLORBE, P., JOB, J.U.,
et DEVAUX, J. P. - L'épreuve à la radiothyroxine chez
l'enfant normal et chez l'hypothyroïdien.
Pédiatrie, 1964, 19, 24.
- 85 - LINQUETTE, SWYNGEDAUF, FOSSATI, MAY et GAS-
NAULT - Appréciation des réserves en thyroïdostimuline
par le test au néomercazole.
Ann. Endoc., 1963, 24, 1008.
- 86 - MAN, E. B., KYDD, D. M., PETERS J. P. - Butanol
extractible iodine of serum.
J. Clin. Invest., 1951, 30, 531.
- 87 - MANN, A. S. - The value of kinemography in the diag-
nosis of thyroid disfunction.
Amer. J. Med. Sci., 1963, 245, 317-320.
- 88 - MEYNIEL, G - L'utilisation des résines échangeuses
d'ions pour l'étude de la cinétique de formation des
tyrosines et thyronines iodées dans la glande thyroïde.
Thèse Sciences, Bordeaux, 1958.
- 89 - MEYNIEL, G., BLANQUET, P., BERGER, J. A., CROI-
ZET, M. et GAILLARD, G. - Séparation des composés
iodés minéraux et organiques de la glande thyroïde
sur résine échangeuse d'anions.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1965, 47, 99.
- 90 - MITCHELL, M. L. - Resin uptake of radiothyroxine in
sera from non-pregnant and pregnant women.
J. Clin. Endoc., 1958, 18, 1437.
- 91 - MORTON, M. E. - Measurement of thyroxin synthesis
with I 131.
California Med., 1953, 78, 277.
- 92 - MURPHY, B. E. P. and JACHAN, C. - The determina-
tion of thyroxine by competitive protein. Binding analy-
sis employing an anion exchange resin and radiothyro-
xine.
J. Lab. Clin. Med., 1965, 66, 161.
- 93 - MURPHY, B. E. P. and PATTEE, C. J. - Determination
of thyroxine utilizing the property of protein-binding.
J. Clin. Endoc. Metab., 1964, 24, 187.
- 94 - MYANT, N. B., POCHIN, E. E., GOLDIE, E. A. G. -
The plasma iodine clearance rate of the human thy-
roid.
Clin. Sc., 1949, 8, 109.

- 95 - NAKAJIMA, H., KURAMOCHI, M., HORIGUCHI, T., and KUBO, S. - A new and simple method for the determination of thyroxine in serum.
J. Clin. Endocr. metab., 1966, 26, 99.
- 96 - NUTTAL, F.G. et DOE R.P. - The achilles reflex in thyroid disorders.
Ann Int. Med., 1964, 61, 269.
- 97 - PEREZ, R. - Exploration isotopique du corps thyroïde en clinique humaine.
Monographie annuelle de la Société franç. de Biol. clinique, 1968, 113.
- 98 - PILEGGI, V.J., SEGAL, H.A. et GOLUB, O.J. - Détermination of organic compounds in serum : Iodotyrosines in normal human serum.
J. Clin. Endoc. Metab., 1964, 24, 273.
- 99 - QUERIDO, A., STANBURY, J.V. - Response of thyroid gland to thyrotropic hormone.
J. Clin. Endoc., 1950, 10, 1192.
- 100 - REILLY, W.A., SEARLE, G.L. et SCOTT, K.G. - Resin column chromatography by dowex 50 x 4 of I 131 labelled iodo-amino acids in human serum.
Metabolism, 1961, 10, 869.
- 101 - RIGGS, D.S. - Quantitative aspects of iodine metabolism in man.
Pharmacol. Rev., 1952, 4, 283.
- 102 - ROBBINS, J., RALL, J.E. - Proteins associated with the thyroid hormone.
Physiol. Revue, 1960, 40, 415.
- 103 - SAUERBRUNN, B.J.L., KAWIN, B., Mac NICKLE, J. - Scintiphotographic and scintiscanning: comparison in use
J. of Nuclear Med., 1967, 8, 319.
- 104 - SHERMANN, L. - The Achilles reflex.
Lancet, 1963, 2, 942-943.
- 105 - SHERMANN, L., GOLDBERG, M. et LARSON, F.C. - The Achilles reflex. A diagnostic test of thyroid function.
Lancet; 1963, 1, 243-245.
- 106 - STERLING, K., CHODOS, R.B. - Radiothyroxine turnover studies in myxoedema, thyrotoxicosis and hypermetabolism without endocrine disease.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 806.

- 107 - STERLING, K. et HEGEDUS, A. - Measurement of free thyroxine concentration in human serum. *J. Clin. Invest.*, 1962, 41, 1031.
- 108 - STERLING, K., LASHOF, J.C., MAN, E.B. - Disappearance from serum of I_{131} labelled L-Thyroxine and L triiodothyronine in euthyroid subjects. *J. Clin. Invest.*, 1954, 33, 1031.
- 109 - STUDER et WYSS - Eine methode Zum nachweiss der hypophysarem. T.S.H. reserve. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1961, 91, 1536.
- 110 - TABERN, D.L. and VAN CAMP, M.F. - A simplified approach to isotopic serum T_4 . Determinations. Private Communic. to Abbott Laboratories, 1968.
- 111 - TUBIANA, M. - L'iode radioactif et la thyroïde. *Revue du Prat.*, 1958, 8, 2683.
- 112 - TUBIANA, J.C., GUERIN, J., LELLOUCH, J. et PEREZ, R. - Etude comparative du réflexogramme achilléen et des autres tests de la fonction thyroïdienne. *Presse Med.*, 1967, 75, 377.
- 113 - WERNER, S.C., BLOCH, R.J. - Discrepancy between the distribution of iodine in human serum estimated by iodine 131 et iodine 127. *Nature*, 1959, 183, 406.
- 114 - WERNER, S.C., SPOONER, M. - A new and simple test for hyperthyroidism employing L-triiodothyronine and the twenty-four hour I_{131} uptake methods. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1955, 31, 137.
-

